

## ⑫ 公開特許公報 (A) 平3-118379

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成3年(1991)5月20日

C 07 D 463/00

8829-4C

C 07 D 471/04

1 2 2

8615-4C

498/04

1 1 2

E※

審査請求 未請求 請求項の数 16 (全 42 頁)

⑭ 発明の名称 新規化合物、その製法及びそれを含む医薬組成物

⑯ 特 願 平2-241380

⑰ 出 願 平2(1990)9月13日

優先権主張 ⑱ 1989年9月14日 ⑲ イギリス (GB) ⑳ 8920793.0

⑳ 発 明 者 ブライアン・チャールズ・ガソン イギリス国、サリ州アールエイチ3・7エイジエイ、ベツチワース、ブロックハムパーク、スミスクラインビーチャムファーマシユチカルズ (番地なし)

㉑ 発 明 者 ジェラミー・デビット・ヒンクス イギリス国、サリ州アールエイチ3・7エイジエイ、ベツチワース、ブロックハムパーク、スミスクラインビーチャムファーマシユチカルズ (番地なし)

㉒ 出 願 人 ビーチャム・グループ・ビーエルシー イギリス国、ミドルセツクス州、ブレントフォート、グレートウエストロード、エスビーハウス (番地なし)

㉓ 代 理 人 弁理士 秋沢 政光 外1名  
最終頁に続く

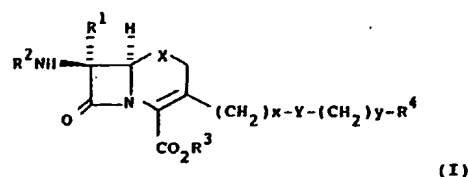
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

新規化合物、その製法及びそれを含む医薬組成物

## 2. 特許請求の範囲

(1) 式 (I) :

〔式中、R<sup>1</sup>は水素、メトキシまたはホルムアミドであり；R<sup>2</sup>はアシル基、特に抗菌活性セファロsporinのアシル基であり；R<sup>3</sup>は水素、または容易に除去できるカルボキシ保護基（薬学的に許容しうる生体内で加水分解

可能なエステル基を含む）であり；

R<sup>4</sup>は1個または（適宜に）2個の環内二重結合を場合により含む1-または1-ラクトン環であり、前記の環はいずれかの炭素原子においてアルキル、ジアルキルアミノ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはアリールで置換されていてもよく、その場合に2個以上の置換基は同一であっても異なってもよく、あるいは前記の環は置換のために利用できる2個の隣接炭素原子においてジ置換されて芳香族縮合二環式系を形成してもよく；

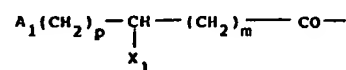
x および y は独立に0または1であり；

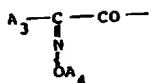
XはS、SO、SO<sub>2</sub>、OまたはCH<sub>2</sub>であり；

そして

YはOまたはSである〕

で表される化合物またはその塩。

(2) R<sup>1</sup>は水素である、請求項1記載の化合物。(3) R<sup>3</sup>は式 (a) または (e) :



(e)

[式中、 $\text{A}_3$ は $\text{C}_{1-6}$ アルキル、置換 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、フェニル、置換フェニル、チエニル、ビリジル、場合により置換されたトリアゾリル、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ、または $\text{C}_{1-6}$ アルコキシであり；

$\text{X}_1$ は水素、ハロゲン、アジド、テトラゾリル、ヒドロキシ、アシルオキシ、アミノ、ウレイド、アシルアミノ、複素環アミノ、グアニジノ、アシルウレイド、カルボン酸、カルボン酸エステル、またはスルホン酸基であり；

$p$ は0、1または2であり；

$m$ は0、1または2であり；

$\text{A}_2$ はアリールまたはヘテロアリールであり；  
そして

$\text{A}_4$ は水素、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{3-6}$ シクロアル

キル、 $\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル ( $\text{C}_{1-6}$ ) アルキル、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル ( $\text{C}_{1-6}$ ) アルキル、 $\text{C}_{3-6}$ アルケニル、カルボキシ ( $\text{C}_{1-6}$ ) アルキル、 $\text{C}_{3-6}$ アルキニル、アリール、または(3個までのアリール基で置換された)  $\text{C}_{1-6}$ アルキルである]で表されるアシル基である、請求項1または2記載の化合物。

(4)  $\text{A}_3$ はアミノチアゾリル(アミノ基は場合により保護される)であり、 $\text{A}_4$ は水素、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル ( $\text{C}_{1-6}$ ) アルキル、カルボキシ ( $\text{C}_{1-6}$ ) アルキルまたはトリフェニルメチルである、請求項3記載の化合物。

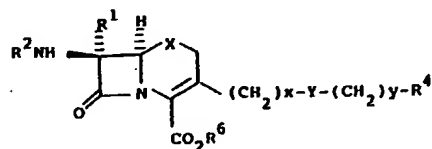
(5)  $\text{X}$ は $\text{S}$ または $\text{SO}$ である、請求項1~4のいずれか1項記載の化合物。

(6)  $\text{R}'$ は2, 5-ジヒドロ-2-オキソフランニル、2-オキソテトラヒドロフランニル、または2-オキソ-2H-ピラニルであり、その際フランまたはピラン環は $\text{C}_{1-6}$ アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよい、請求項1~5のいずれか1項記載の化合物。

-3-

(7)  $\text{Y}$ は硫黄であり； $x$ は0で、 $y$ は1であるか、または $x$ は1で、 $y$ は0である、請求項1~6のいずれか1項記載の化合物。

(8) 式(Ia)：



(Ia)

[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{Y}$ 、 $x$ および $y$ は式(I)に関して定義した通りであり、基 $\text{CO}_2$ 、 $\text{R}^5$ は $\text{CO}_2\text{R}^2$ であり、ここで $\text{CO}_2\text{R}^2$ はカルボキシ基である]

で表される化合物またはその薬学的に許容しうる塩もしくは生体内で加水分解可能なエステル。

(9) 基 $\text{CO}_2\text{R}^5$ は生体内で加水分解可能なピバロイルオキシメチルエステル基である、請求項8記載の化合物。

(10) 以下の化合物から選ばれる請求項8で定

-4-

義した式(Ia)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩もしくは生体内で加水分解可能なエステル：

71-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2, 5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルメチルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム；

71-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2, 5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム；

71-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2, 5-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソフラン-5-イルオキシ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム；

71-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]

- 3 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - ピラン  
- 4 - イルチオ) セフ - 3 - エム - 4 - カルボン  
酸ナトリウム ;

7) - { 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イ  
ル ) - 2 - ( 2 - メトキシイミノアセトアミド )  
- 3 - ( 2 , 5 - ジヒドロ - 2 - オキソフラン -  
4 - イルチオメチル ) セフ - 3 - エム - 4 - カル  
ボン酸ナトリウム ;

7f-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸；

7) - [ 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イ  
ル ) - 2 - ( N ) - メトキシイミノアセトアミド ]  
- 3 - ( 2 , 5 - ジヒドロ - 2 - オキソフラン -  
3 - イルメチルチオ ) セフ - 3 - エム - 4 - カル  
ボン酸ナトリウム ;

71-12-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(7) ヒドロキシイミノアセトアミ

- 7 -

ド] - 3 - (2, 5 - ジヒドロ - 2 - オキソフラ  
ン - 4 - イルメチルチオ) セフ - 3 - エム - 4 -  
カルボン酸 ;

71-〔2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2)-メトキシイミノアセトアミド〕  
-3-(3-クロロ-2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム；

7f- { 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イ  
ル ) - 2 - ( 7 ) - メトキシイミノアセトアミド }  
- 3 - ( 6 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - ピラン  
- 4 - イルチオメチル ) セフ - 3 - エム - 4 - カ  
ルボン酸ナトリウム ;

71-〔2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド〕-3-(2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム:

71-〔2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-カルボキシメトキシイミノア

フ] - 3 - (2, 5 - ジヒドロ - 2 - オキソフラ  
 ン - 3 - イルメチルチオ) セフ - 3 - エム - 4 -  
 カルボン酸 ;

71-〔2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド〕-3-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム；

71-〔2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(7)-メトキシイミノアセトアミド〕  
-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-3-イルメチルチオ)セフ-3-エム-4-カル  
ボン酸ピバロイルオキシメチル；

7) - [ 2 - ( 2 - アミノチアゾール - 4 - イ  
ル ) - 2 - ( Z ) - メトキシイミノアセトアミド ]  
- 3 - ( 2 - オキソテトラヒドロフラン - 3 - イ  
ルチオ ) セフ - 3 - エム - 4 - カルボン酸ピバロ  
イルオキシメチル ;

71-〔2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-ヒドロキシミノアセトアミ

- 8 -

セトアミド〕-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸、ジナトリウム塩；

7F-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(7)-ヒドロキシミノアセトアミド]-3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸；

71- [2- (2-アミノチアゾール-4-イル)-2- (Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3- (2, 5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル) セフ-3-エム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチル；

7f- [2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸  
 ビバロイルオキシメチル；

71- [2- (2-アミノチアゾール-4-イル) -2- (Z) -メトキシイミノアセトアミド]

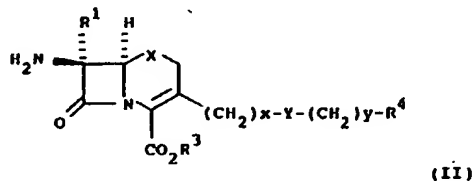
—3—(3-クロロ-2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチル;

7f—[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシミノアセトアミド]-3-(2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチル; および

7f—[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルメチルオキシ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム。

(11) 請求項1〜10のいずれか1項で定義した式(I)の化合物の製造方法であって:

(a) 式(II):



—11—

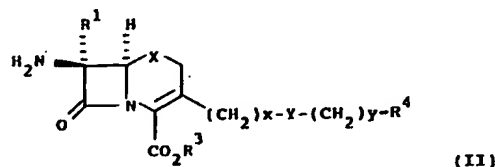
$L_1 = (CH_2)_y - R^4$  (V)

[式中、 $L_1$ は離脱基(またはY基前駆体)であり、 $R^4$ およびyは請求項1で式(I)に関して定義した通りである]の化合物で処理する;

その後、必要に応じてまたは所望により、1またはそれ以上の次の工程:

- i) 保護基を除去すること、
  - ii) 基 $CO_2R^3$ を異なる基 $CO_2R^2$ に転換すること、
  - iii) 基 $R^3$ を異なる基 $R^2$ に転換すること、
  - iv) 基Xを異なる基Xに転換すること、
  - v)  $R^4$ 中の環内二重結合を還元すること、
  - vi) 生成物を塩に転換すること
- を実施することから成る上記製造方法。

(12) 式(II):



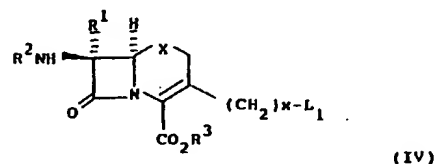
—13—

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、X、Y、xおよびyは請求項1で式(I)に関して定義した通りであり、反応性の基はどれも保護することができ、そしてアミノ基はアシル化を可能にする基で置換されていてもよい]の化合物またはその塩を、式(III)

$R^2OII$  (III)

[式中、 $R^2$ は請求項1で式(I)に関して定義した通りであり、そして反応性の基はどれも保護することができる]の酸のN-アシル化用誘導体で処理する: か、または

(b) 式(IV):



[式中、X、 $R^1$ 、 $R^2$ 、xおよび $R^3$ は請求項1で式(I)に関して定義した通りであり、そして $L_1$ はY基前駆体(または離脱基)である]の化合物を、式(V):

—12—

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、X、 $R^3$ 、Y、xおよびyは請求項1で式(I)に関して定義した通りである]で表される化合物またはその塩。

(13) 以下の化合物から選ばれる請求項12で定義した式(II)の化合物またはその塩もしくはエステル:

7f-アミノ-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルメチルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸;

7f-アミノ-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸;

7f-アミノ-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸;

7f-アミノ-3-(2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸;

7f-アミノ-3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)セフ-3-

-エム-4-カルボン酸；

7 $\beta$ -アミノ-3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸；

7 $\beta$ -アミノ-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-3-イルメチルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸；

7 $\beta$ -アミノ-3-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸；

7 $\beta$ -アミノ-3-(2,5-ジヒドロ-3-クロロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸；

7 $\beta$ -アミノ-3-(2,5-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソフラン-5-イルオキシ)セフ-3-エム-4-カルボン酸；および

7 $\beta$ -アミノ-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルメチルオキシ)セフ-3-エム-4-カルボン酸。

(14) 請求項8、9および10のいずれか1項

で定義した式(Ia)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩もしくは生体内で加水分解可能なエステル、および製剤学的に許容しうる担体を含有する薬剤組成物。

(15)  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤をさらに含む、請求項14記載の薬剤組成物。

(16) 治療薬剤として使用するための、請求項8、9および10のいずれか1項で定義した式(Ia)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩もしくは生体内で加水分解可能なエステル。

### 3. 発明の詳細な説明

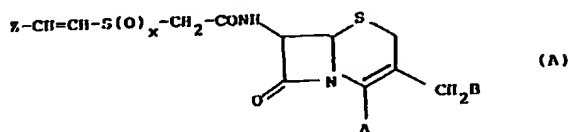
#### [産業上の利用分野]

本発明は、新規な $\beta$ -ラクタム含有化合物、それらの製造方法および使用に関し、特に新規なセファロsporin類に関する。これらの化合物は抗菌特性を有し、そのために広範な病原体によって起こるヒトおよび動物における細菌感染症の治療に有用である。

#### [従来の技術]

-15-

独国特許公開明細書、DE 2941214  
(Farmitalia Carlo Erba S.p.A.)は式(A)：



[式中、Zは $-\text{CONHNH}_2$ 、 $-\text{CONHOH}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NHRa}$ 、 $-\text{CSNH}_2$ 、 $-\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{NHCONHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、または $-\text{CONHCONH}_2$ であり；

Aは遊離 $\text{COOH}$ 基またはエステル化 $\text{COOH}$ 基であり；

xは0、1または2であり；

BはH、 $-\text{OCOMe}$ 、または $-\text{S}-\text{He}$ であり、ここでHeはとりわけ1個以上の二重結合を含みかつN、SおよびOから選ばれる1以上のヘテロ原子を含む5員の複素環であり、前記の環は1個以上のハロゲン、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、オキソ、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、トリハロメチル、

$-\text{SO}_2\text{Rb}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{Rb}$ 、 $-\text{NRCRd}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{Ra}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCOORa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHSO}_3\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{CONRCRd}$ 、および $-\text{CH}=\text{CHCONRCRd}$ で置換されていてもよく；RaはHまたは $\text{C}_{1-6}$ アルキルであり；Rbは $\text{C}_{1-6}$ アルキルであり；RcおよびRdはHまたは $\text{C}_{1-6}$ アルキルであるか、または $-\text{NRCRd}$ はN、SおよびOから選ばれる別のヘテロ原子を場合により含む飽和または不飽和の5員複素環であり；そしてmは0~3である]で表されるセファロsporin誘導体を開示している。

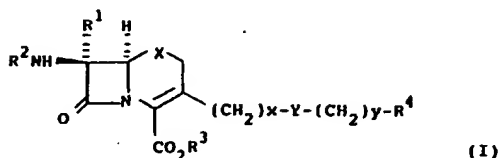
式(A)の化合物はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対する活性を有し、ヒトおよび動物の医薬(特に非経口投与用)として、殺菌剤として、または動物の飼料添加物として使用されると記載されている。

#### [発明の構成]

本発明者らは、特にグラム陽性菌に対して、高

い抗菌活性を有し、しかも良好な非経口および経口吸収を示す特定クラスのセファロスポリンを見いだした。

本発明は、式(1)：



〔式中、 $R^1$ は水素、メトキシまたはホルムアミドであり；

$R^2$ はアシル基、特に抗菌活性セファロスポリンのアシル基であり；

$R^3$ は水素、または容易に除去できるカルボキシ保護基（薬学的に許容しうる生体内で加水分解可能なエステル基を含む）であり；

$R^4$ は1個または（適宜に）2個の環内二重結合の場合により含む1-または1-ラクトン環であり、前記の環はいずれかの炭素原子においてアル

キル、ジアルキルアミノ、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはアリールで置換されていてもよく、その場合に2個以上の置換基は同一であっても異なってもよく、あるいは前記の環は置換のために利用できる2個の隣接炭素原子においてジ置換されて芳香族縮合二環式系を形成してもよく；

$x$ および $y$ は独立に0または1であり；

$X$ はS、SO、SO<sub>2</sub>、OまたはCH<sub>2</sub>であり；  
そして

$Y$ はOまたはSである〕

で表される化合物またはその塩を提供する。

ラクトン環をセファロスポリン核に連結する $R^4$ の結合性炭素原子は不斉炭素原子でありうる。本発明はいずれか一方の立体異性体、並びに両異性体の混合物を包含するものである。

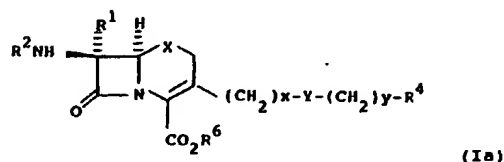
$R^1$ がホルムアミドである式(1)の化合物において、ホルムアミド基は-NH-C(=O)-成分の水素原子がシス-またはトランス-である立体配置で存在できる；これらのうち、通常シス配置が

-19-

優勢である。

ここで用いる1-ラクトンなる用語は、環炭素原子において先に定義したように置換されていてもよい、3、4または5位の炭素原子を介して結合された5員ラクトン環を意味し、ジヒドロ-およびテトラヒドロ-2-オキソフラン環を含む。1-ラクトンなる用語は、環炭素原子において先に定義したように置換されていてもよい、3、4、5または6位の炭素原子を介して結合された6員ラクトン環を意味し、ジヒドロ-およびテトラヒドロ-2-オキソピラン環を含む。C-4結合1-ラクトン環は、置換に利用しうる隣接炭素原子が存在しないので、芳香族縮合二環式系を形成できないことがもちろん理解されるだろう。

本発明の1-ラクタム抗生物質化合物は薬剤組成物中の治療剤としての使用を意図しているもので、式(1)に含まれる好適な化合物は薬学的に許容しうるもの、すなわち式(1a)：



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $x$ および $y$ は式(1)に関して定義した通りであり、基CO<sub>2</sub>、 $R^4$ はCO<sub>2</sub>、 $R^6$ であり、ここでCO<sub>2</sub>、 $R^6$ はカルボキシ基である〕で表される化合物またはその薬学的に許容しうる塩もしくは生体内で加水分解可能なエステルであることが容易に理解できるだろう。

$R^3$ が容易に除去できるカルボキシ保護基（薬学的に許容しうる生体内で加水分解可能なエステルを除く）であるか、または薬学的に許容し得ない塩形である式(1)の化合物は、主に式(1a)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩もしくは薬学的に許容しうる生体内加水分解可能なエステルを製造する際の中間体として有用である。

基 $R^3$ のための適当な容易に除去できるカルボキシ保護基にはカルボン酸のエステル誘導体（生、

体内で加水分解可能なエステルを含む)を形成する基が含まれる。この誘導体は好ましくは生体内で容易に開裂しうるものである。

また、本発明の範囲内には、式(1)または(1a)の化合物中に任意の置換基として存在しうるカルボキシ基の塩およびカルボキシ保護誘導体(生体内で加水分解可能なエステルを含む)が含まれることが容易に認められるであろう。さらに、式(1)または(1a)の化合物中に任意の置換基として存在しうるアミノ基または置換アミノ基の酸付加塩も本発明の範囲内に含まれる。

適当なエステル形成カルボキシ保護基は慣用条件下で除去しうるものである。このような基R<sup>3</sup>にはベンジル、p-メトキシベンジル、ベンゾイルメチル、p-ニトロベンジル、4-ピリジルメチル、2,2,2-トリクロロエチル、2,2,2-トリブromoエチル、t-ブチル、t-アミル、アリル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、アダマンチル、2-ベンジルオキシフェニル、4-メチルチオフェニル、テトラヒドロフラン-2-

-イル、テトラヒドロピラン-2-イル、ペンタクロロフェニル、アセトニル、p-トルエンシルホニルエチル、メトキシメチル、シリル、スタニル-またはリン-含有基、式: -N-C(H)R<sup>4</sup> (R<sup>4</sup>はアリールまたは複素環基)のオキシム基、あるいは以下で定義するような生体内で加水分解可能なエステル基が含まれる。

ここで用いる“アリール”なる用語にはフェニルおよびナフチルが含まれ、それぞれハロゲン、メルカプト、C<sub>1-6</sub>アルキル、フェニル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>)アルキル、メルカプト(C<sub>1-6</sub>)アルキル、ハロ(C<sub>1-6</sub>)アルキル、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ、カルボキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基から選ばれる5個まで(好ましくは3個まで)の基で置換されていてもよい。

ここで用いる“複素環”なる用語は、適当には各環中に酸素、窒素および硫黄から選ばれる4個までのヘテロ原子を含む芳香族および非芳香族の

-23-

単環および縮合環を意味し、前記の環は例えばハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ハロ(C<sub>1-6</sub>)アルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボキシ塩、カルボキシエステル(例、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル)、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル(C<sub>1-6</sub>)アルキル、アリール、およびオキソ基から選ばれる3個までの基で置換されていてもよい。各複素環は適当には4~7個、好ましくは5または6個の環原子を有する。縮合複素環系は炭素環を含むことができ、1個の複素環を含む必要がある。複素環基を含む本発明化合物は、その複素環基の性質に応じて、2以上の互変異性体として存在することができ、このような互変異性体はすべて本発明の範囲内に含まれるものである。

R<sup>1</sup>に関してここで用いる“芳香族縮合二環式系”なる用語は、上記の“縮合複素環系”の定義の中に含まれ、その場合少なくとも1個の環は5または6員ラク톤環である。好ましくは、第二の環は5または6員炭素環である。

-24-

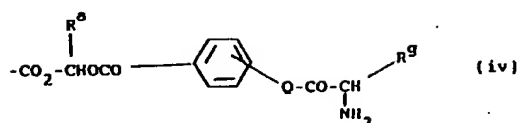
ここで用いる“アルキル”および“アルコキシ”(または“低級アルキル”および“低級アルコキシ”)なる用語は、例えばメチル、エチル、プロピルおよびブチルのような、1~6個の炭素原子をもつ直鎖および分枝鎖アルキル基を含む。好適なアルキル基はメチルである。

ここで用いる“ハロゲン”なる用語はフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を意味する。

カルボキシ基は、それぞれのR<sup>3</sup>基に適した方法、例えば酸または塩基触媒による加水分解、酵素触媒による加水分解、もしくは分子の残部が実質的に影響を受けない条件下での水分解を使って上記のエステルから再生成される。

薬学的に許容しうる生体内で加水分解可能なエステル基の適当な例には、ヒトの生体内で容易に分解されて酸またはその塩を形成するものが含まれる。このタイプの適当なエステル基は部分式(i)、(ii)、(iii)、(iv)および(v):





〔式中、 $\text{R}^a$ は水素、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、メチル、またはフェニルであり； $\text{R}^b$ は $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、フェニル、ベンジル、 $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル（ $\text{C}_{3-7}$ ）シクロアルキル、1-アミノ（ $\text{C}_{1-6}$ ）アルキル、または1-（ $\text{C}_{1-6}$ アルキル）アミノ（ $\text{C}_{1-6}$ ）アルキルであり；あるいは $\text{R}^a$ と $\text{R}^b$ は一緒になって、1または2個のメトキシ基

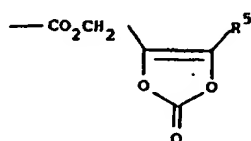
で場合により置換された1, 2-フェニレン基を形成し； $\text{R}^c$ はメチルまたはエチル基で場合により置換された $\text{C}_{1-6}$ アルキレンであり、そして $\text{R}^d$ および $\text{R}^e$ は独立して $\text{C}_{1-6}$ アルキルであり； $\text{R}^f$ は $\text{C}_{1-6}$ アルキルであり； $\text{R}^g$ は水素または（ハロゲン、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルまたは $\text{C}_{1-6}$ アルコキシから選ばれる3個までの基で場合により置換された）フェニルであり；そしてQは酸素またはNHであり； $\text{R}^h$ は水素または $\text{C}_{1-6}$ アルキルであり； $\text{R}^i$ は水素、（ハロゲンで場合により置換された） $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{3-7}$ アルケニル、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル、アリールまたはヘテロアリールであり；あるいは $\text{R}^i$ と $\text{R}^j$ は一緒になって $\text{C}_{1-6}$ アルキレンを形成し； $\text{R}^k$ は水素、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルまたは $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニルであり；そして $\text{R}^l$ は $\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ（ $\text{C}_{1-6}$ ）アルコキシまたはアリールである〕で表されるものである。

適当な生体内で加水分解可能なエステル基の例には、アシルオキシアルキル基、例えばアセトキ

-27-

シメチル、ピバロイルオキシメチル、 $\alpha$ -アセトキシエチル、 $\alpha$ -ピバロイルオキシエチル、1-（シクロヘキシルカルボニルオキシ）プロパ-1-イル、および（1-アミノエチル）カルボニルオキシメチル；アルコキシカルボニルオキシアルキル基、例えばエトキシカルボニルオキシメチル、および $\alpha$ -エトキシカルボニルオキシエチル；ジアルキルアミノアルキル基、特にジ低級アルキルアミノアルキル基、例えばジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノメチル、およびジエチルアミノエチル；ラクトン基、例えばフタリジルおよびジメトキシフタリジル；並びに第二の $\beta$ -ラクタム抗生物質または $\beta$ -ラクタマゼ阻害剤に結合されたエステルが含まれる。

別の適当な薬学的に許容しうる生体内で加水分解可能なエステル基は次式：



-29-

〔式中、 $\text{R}^5$ は水素、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル、またはフェニルである〕で表される。

式（1）の化合物のカルボキシ基の適当な薬学的に許容しうる塩には、金属塩、例えばアルミニウム塩、アルカリ金属塩（例、ナトリウム、カリウム）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム、マグネシウム）；アンモニウムまたは置換アンモニウム塩、例えば低級アルキルアミン（例、トリエチルアミン）、ヒドロキシ低級アルキルアミン（例、2-ヒドロキシエチルアミン、ビス（2-ヒドロキシエチル）アミン、トリス（2-ヒドロキシエチル）アミン）、シクロアルキルアミン（例、ジシクロヘキシルアミン）、またはプロカイン、ジベンジルアミン、N, N'-ジベンジレンジアミン、1-エフェナミン、N-メチルモルホリン、N-エチルピペリジン、N-ベンジル- $\beta$ -フェネチルアミン、デヒドロアビエチルアミン、N, N'-ビスデヒドロアビエチルアミン、エチレンジアミン、ピリジン型の塩基（例、ピリジン、コリジン、キノリン）、もしくは既知

-816-

-30-



のペニシリンやセファロスポリンとの塩を形成するために用いられた他のアミン類との塩が含まれる。その他の有用な塩はリチウム塩と銀塩である。式(1)の化合物に含まれる塩は慣用方法で塩交換により製造される。

式(1)または(1a)の化合物において、基Xは硫黄または酸化硫黄原子、すなわちスルホキシド(SO)または(SO<sub>2</sub>)基、でありうる。Xがスルホキシド基である場合、*p*-および*m*-異性体が存在しうることが理解されるだろう；このような両異性体は本発明の範囲に含まれるものである。

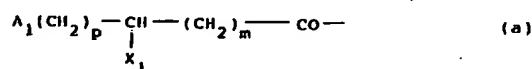
好ましくは、Xは硫黄である。

好ましくは、Yは硫黄である。

適当には、*x*が0で、*y*は0または1であるか、あるいは*x*が1で、*y*は0である。

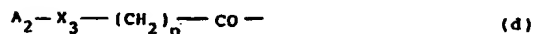
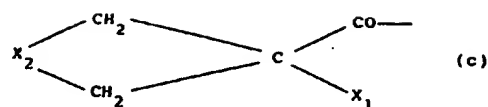
有利には、R<sup>1</sup>は水素である。

適当なアシル基R<sup>2</sup>には、式(a)~(f)：



-31-

くはC<sub>1-6</sub>アルキルオキシであり；X<sub>1</sub>は水素、ハロゲン、カルボン酸、カルボン酸エステル、スルホン酸、アジド、テトラゾリル、ヒドロキシ、アシルオキシ、アミノ、ウレイド、アシルアミノ、複素環アミノ、グアニジノ、またはアシルウレイド基であり；A<sub>1</sub>は芳香族基、例えばフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、2-アルコキシ-1-ナフチル、3-アリールイソキサゾリル、または3-アリール-5-メチルイソキサゾリル基、例えば3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-メチルイソキサゾール-4-イル；置換アルキル基；または置換ジエタンであり；X<sub>2</sub>は-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-またはアルキレン基であり；X<sub>3</sub>は酸素または硫黄原子であり；A<sub>2</sub>はアリールまたはヘテロアリール基、例えばフェニル、置換フェニルまたはアミノチアゾリル（アミノ基は場合により保護される）であり；そしてA<sub>3</sub>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル（C<sub>1-6</sub>）アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル（C<sub>1-6</sub>）アル



【式中、*p*は0、1または2であり；*m*は0、1または2であり；A<sub>1</sub>はC<sub>1-6</sub>アルキル、置換C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、シクロヘキシル、シクロヘキサジエニル、芳香族（芳香族複素環を含む）基、例えばフェニル、置換フェニル、チエニル、ピリジル、または場合により置換されたトリアゾリル基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、もし

-32-

キル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、カルボキシ（C<sub>1-6</sub>）アルキル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、アリール、または（3個までのアリール基で置換された）C<sub>1-6</sub>アルキルである】の基が含まれる。

ここで用いる“ヘテロアリール”なる用語は、適当には各環に5または6個の環原子をもつ、芳香族複素環または複素環系を意味する。

適当には、R<sup>2</sup>が基(a)であるとき、A<sub>1</sub>はC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、フェニル、置換フェニル（例、ヒドロキシフェニル）、チエニル、またはピリジルであり；そしてX<sub>1</sub>は水素、ハロゲン、カルボキシ、カルボキシエステル、アジド、テトラゾリル、ヒドロキシ、アシルオキシ、場合により保護されたアミノ、ウレイド、グアニジノ、またはアシルウレイド基である。式(a)の基であるR<sup>2</sup>の例において、A<sub>1</sub>はフェニルで、X<sub>1</sub>は水素で、そして*p*と*m*は0である。

また、R<sup>2</sup>が式(e)の基であるとき、適当な基A<sub>3</sub>はセファロスポリン核の7位に結合された

側鎖中にヒドロキシイミノまたは置換ヒドロキシイミノ基を含む抗菌活性セファロsporinに通常存在するもの、例えばフェニル、チエン-2-イル、チエン-3-イル、フル-2-イル、フル-3-イル、ピリド-2-イル、ピリド-3-イル、ピリド-4-イル、5-アミノ-1, 2, 4-チアゾール-3-イル、および2-アミノチアゾール-4-イル（前記基中のアミノ基は場合により保護される）である。好適な基A<sub>1</sub>にはフェニル、2-アミノチアゾール-4-イル、フラン-2-イル、チエン-2-イル、2-(2-クロロアセトアミド)チアゾール-4-イル、2-トリチルアミノチアゾール-4-イル、5-アミノ-1, 2, 4-チアゾール-3-イル、および4-アミノピリミド-2-イルが含まれる。

式(1a)の化合物において、特に好適な基A<sub>2</sub>は2-アミノチアゾール-4-イルである。

適当な基A<sub>1</sub>には水素、メチル、エチル、シクロプロピルメチル、トリフェニルメチル（トリチル）、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘ

キシル、シクロヘブチル、シクロオクチル、フェニル、カルボキシメチル、カルボキシプロピル、および1-ブトキシカルボニルメチルが含まれる。式(1a)の化合物中の好適な基A<sub>1</sub>はメチルまたは水素である。

R<sup>2</sup>が式(e)（または(f)）の基である本発明化合物はシンおよびアンチ（またはEおよびZ）異性体もしくはそれらの混合物として存在しうることが理解されるであろう。両異性体は本発明の範囲に含まれるものである。

好ましくは、R<sup>2</sup>が式(e)の基である本発明化合物はシン配置（すなわち、アミド結合に対してシン位置にある基OA<sub>1</sub>をもつ）を有するか、またはその異性体に富んでいる。

同様に、R<sup>2</sup>が式(f)の基であるとき、基A<sub>1</sub>は好ましくはアミド結合に対してシス位置にあり、すなわち基(f)が2-アミノチアゾール-4-イルであるとき、Z配置が好適である。

基R<sup>1</sup>の例には2, 5-ジヒドロ-2-オキソフラン-5-イル、2, 5-ジヒドロ-2-オキソ

-35-

ソフラン-4-イル、2, 5-ジヒドロ-2-オキソフラン-3-イル、2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル、および2-オキソ-2H-ピラン-4-イルが含まれ、前記の基はC<sub>1-6</sub>アルキル（例、メチル）またはハロゲン（例、塩素）で場合により置換されていてもよい。

本発明化合物の一部は保護しうるアミノ基を含む。適当なアミノ保護基は分子の残部を分解せずに通常の条件下で除去できる当分野でよく知られたものである。

アミノ保護基の例にはC<sub>1-6</sub>アルカノイル；ベンゾイル；C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、トリフルオロメチル、ハロゲン、またはニトロから選ばれる1または2個の置換基でフェニル環が置換されていてもよいベンジル；上記のベンジルのように置換されたベンジルオキシカルボニルまたはトリチル；アリルオキシカルボニル、トリクロロエトキシカルボニルまたはクロロアセチルが含まれる。

本発明化合物の一部は有機溶媒のような溶媒か

-36-

ら結晶化または再結晶することができる。このような場合には、溶媒和物が形成される。本発明はその範囲内に化学量論的溶媒和物（水和物を含む）並びに凍結乾燥のような手法により製造された可変量の水を含む化合物を包含する。

本発明の抗生物質化合物は薬剤組成物中での使用を意図しているので、それらは実質的に純粋な形で、例えば少なくとも60%の純度、より適当には少なくとも75%の純度、好ましくは少なくとも85%の純度、特に少なくとも95%の純度で提供されることが容易に理解されるであろう（%は重量基準である）。本化合物の純度の低い調製物は、薬剤組成物中で用いるより純度の高い形態を製造するために使用される；これらの純度の低い調製物は少なくとも1%、より適当には少なくとも5%、好ましくは10~49%の式(1)の化合物またはその塩を含むべきである。

式(1a)の特定化合物およびその薬学的に許容しうる塩および生体内で加水分解可能なエステルには以下の化合物が含まれる：

7f- [2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルメチルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム;

7f- [2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム;

7f- [2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソフラン-5-イルオキシ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム;

7f- [2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム;

39

7f- [2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム;

7f- [2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-3-イルメチルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチル;

7f- [2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチル;

7f- [2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルメチルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸;

7f- [2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム;

7f- [2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸;

7f- [2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-3-イルメチルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム;

7f- [2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-3-イルメチルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸;

-40-

7f- [2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(3-クロロ-2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム;

7f- [2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム;

7f- [2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム;

7f- [2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-カルボキシメトキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸、ジナトリウム塩;

7f- [2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸；

7f- [2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチル；

7f- [2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチル；

7f- [2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(3-クロロ-2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチル；

-43-

先に定義した通りであり、反応性の基はどれも保護することができ、そしてアミノ基はアシル化を可能にする基で置換されていてもよい]の化合物またはその塩を、式(III)：



[式中、 $R^3$ は式(I)に関して定義した通りであり、そして反応性の基はどれも保護することができる]の酸のN-アシル化用誘導体で処理し；

その後、必要に応じてまたは所望により、またはそれ以上の次の工程：

- i) 保護基を除去すること、
- ii) 基 $CO_2R^3$ を異なる基 $CO_2R^3$ に転換すること、
- iii) 基 $R^3$ を異なる基 $R^3$ に転換すること、
- iv) 基Xを異なる基Xに転換すること、
- v)  $R^3$ 中の環内二重結合を還元すること、
- vi) 生成物を塩に転換すること

を実施することから成っている。

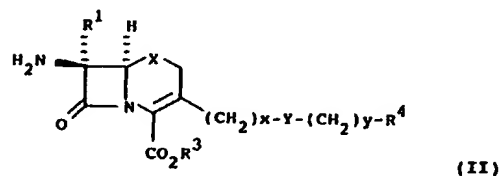
式(III)の酸は当分野で知られた方法、またはこれらの方法に類似した方法により製造すること

7f- [2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチル；および

7f- [2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルメチルオキシ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム。

本発明はさらに式(I)の化合物の製造方法を提供し、その方法は

(a) 式(II)：

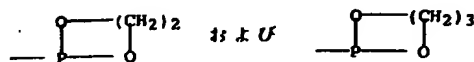


[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、X、Y、xおよびyは

-44-

ができる。適当な方法には、例えば英国特許第2107307B号、英国特許明細書第1536281号、および英国特許明細書第1508064号に記載される方法が含まれる。

式(II)の出発物質のアミノ基に場合により存在しうるアシル化を可能にする適当な基にはN-シリル、N-スクニルおよびN-リン含有基が含まれ、例えばトリアルキルシリル基(例、トリメチルシリル)、トリアルキルスズ基(例、トリ-n-ブチルスズ)、式- $PR^4R^5$ のリン含有基(ここで $R^4$ はアルキル、ハロアルキル、アリール、アルアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アルアルキルオキシ、またはジアルキルアミノ基であり、 $R^5$ は $R^4$ と同じであるか、またはハロゲンであり、あるいは $R^4$ と $R^5$ は一緒になって環を形成する)である；適当なリン含有基は- $P(OC_2H_5)_3$ 、- $P(C_2H_5)_3$ 、



である。式(II)の化合物中のアミノ基に導入しうる基はトリメチルシリルである。

有利には、シリル化反応は、塩基の付随的添加を必要としないシリル化剤を用いて、アシル化反応に先立ってその場で行うことができる。適当なシリル化剤には、例えばN-(トリメチルシリル)アセトアミド、N,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミド、N,O-ビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド、N-メチル-N-トリメチルシリルアセトアミド、N-メチル-N-トリメチルシリルトリフルオロアセトアミド、N,N'-ビス(トリメチルシリル)尿素、およびN,O-ビス(トリメチルシリル)カルバメートが含まれる。好適なシリル化剤はN,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミドである。シリル化反応は適当には不活性無水有機溶媒(例、ジクロロメタン)中室温で、または昇温で、例えば30~60℃、好ましくは40~50℃で行われる。

上記法は少量の、例えば0.1当量の、ハロ

ゲン化シリル、例えばハロゲン化トリ(C<sub>1-4</sub>)

アルキルシリル、特に塩化トリメチルシリル、の存在下で行ってもよい。

酸(III)の反応性N-アシル化用誘導体が上記方法において使用される。反応性誘導体の選択はもちろん酸の置換基の化学的性質に影響されるであろう。

適当なN-アシル化用誘導体には酸ハロゲン化物、好ましくは酸塩化物または臭化物、あるいは対称または混合酸無水物が含まれる。アシル化はアシル化反応で放出されたハロゲン化水素と結合する酸結合剤の存在下で行われ、酸結合剤には例えば第三アミン(例、ピリジン、ジメチルアニリン)、モレキュラーシーブ、無機塩基(例、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム)、またはオキシランが含まれる。オキシランは好ましくは(C<sub>1-4</sub>)-1,2-アルキレンオキシド、例えばエチレンオキシドまたはプロピレンオキシドである。アシル化反応は水、アセトン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジメチルアセトアミド、ジメチ

-47-

ルホルムアミド、アセトニトリル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、またはこれらの混合物のような水性または非水性媒体中-50℃~-150℃、好ましくは-20℃~-120℃の温度で実施される。これとは別に、この反応は水不混和性溶媒、特に脂肪族エステルまたはケトン(例、メチルイソブチルケトン、酢酸ブチル)の不安定エマルジョン中で行うことができる。酸ハロゲン化物または酸無水物によるアシル化は適当にはピリジンや2,6-ルチジンのような塩基性触媒の存在下で実施される。

酸ハロゲン化物は、酸(III)、その塩または反応性誘導体を、五塩化リン、塩化チオニル、塩化オキサリル、またはホスゲンのようなハロゲン化(例えば、塩素化または臭素化)剤と反応させることにより製造できる。

適当な混合酸無水物は、例えば炭酸モノエステル、トリメチル酢酸、チオ酢酸、ジフェニル酢酸、安息香酸、リン含有酸(例、リン酸、亜リン酸、ホスフィン酸)、または芳香族もしくは脂肪族ス

-48-

ルホン酸(例、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸)との酸無水物である。

N-アシル化のための酸(III)の別の誘導体は、酸アジド；または2-メルカプトピリジン、シアノメタノール、p-ニトロフェノール、2,4-ジニトロフェノール、チオフェノール、ハロフェノール(ベンタクロロフェノールを含む)、モノメトキシフェノール、N-ヒドロキシスクシニミド、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、または8-ヒドロキシキノリンとのエステルのような活性化エステル；またはN-アシルサッカリン、N-アシルチアゾリジン-2-チオン、またはN-アシルフタルイミドのようなアミド；もしくは酸(III)とオキシムとの反応により製造されるアルキリデンイミノエステルである。

酸(III)の他の反応性N-アシル化用誘導体には、カルボジイミド類、例えばN,N'-ジエチル、ジ-n-プロピルまたはジイソプロピルカルボジイミド、N,N'-ジ-シクロヘキシルカルボジイミド、N-エチル-N'-[3-(ジ

メチルアミノ)プロピル]カルボジイミド;または適当なカルボニル化合物、例えばN、N'-カルボニルジイミダゾール、N、N'-カルボニルジトリアゾール;またはイソキサゾリニウム塩、例えばN-エチル-5-フェニルイソキサゾリニウム-3-スルホネート、N-1-ブチル-5-メチルイソキサゾリニウムペルクロレート;またはN-アルコキシカルボニル2-アルコキシ-1,2-ジヒドロキノリン、例えばN-エトキシカルボニル2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン;のような縮合剤とその場で反応させることにより形成された反応性中間体が含まれる。他の縮合剤にはルイス酸(例、 $\text{BF}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ ) ;またはリン酸縮合剤(例、ジエチルホスホリシアニド)が含まれる。縮合反応は好ましくは有機反応媒体、例えば塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アルコール、ベンゼン、ジオキサンまたはテトラヒドロフラン中で行われる。

酸(III)のN-アシル化用誘導体を形成する別

の方法は、式(III)の酸を、低級アシル第三アミド(好ましくはN、N-ジメチルホルムアミド)を含むハロゲン化炭化水素溶媒(例、ジクロロメタン)にカルボニルハライド(例、塩化オキシリル)またはホスホリルハライド(例、オキシ塩化リン)を加えることにより予め調製された溶液または懸濁液で処理することである。このようにして誘導された酸(III)のN-アシル化用誘導体はその後式(II)の化合物と反応させる。このアシル化反応は $-40 \sim +30^\circ\text{C}$ で、所望によりピリジンのような酸結合剤の存在下に、有利に実施される。4-ジメチルアミノピリジンのような触媒を随意に加えることもできる。上記アシル化反応のための好適な溶媒はジクロロメタンである。

任意の還元工程、 $\text{R}^2$ を異なる $\text{R}^3$ へ転換する任意工程、 $\text{CO}_2\text{R}^2$ を異なる $\text{CO}_2\text{R}^3$ へ転換する任意工程、Xを異なるXへ転換する任意工程、および任意の塩形成工程は、セファロスポリンおよびペニシリン化学の分野でよく知られた方法を用いて行うことができる。

-51-

例えば、基XがS、SO、または $\text{SO}_2$ である場合、基Xは、欧州特許公開第0114752号に記載されるような、セファロスポリンおよびペニシリン合成の分野でよく知られた酸化または還元方法により、異なる基Xへ転換することができる。例えば、スルホキシド( $\text{X}=\text{SO}$ )は対応スルフィド( $\text{X}=\text{S}$ )を適当な酸化剤、例えばm-クロロ過安息香酸のような有機過酸、で酸化することにより製造しうる。

還元工程は一般に適当な触媒またはその組合わせの存在下での接触水素添加の方法により行われる。

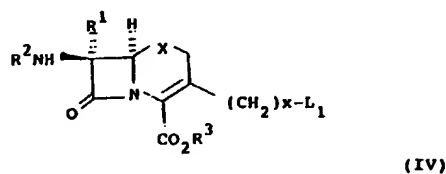
上記方法および以下で述べる方法において、保護基を除去する必要があるかもしれない。脱保護は、望ましくない副反応が最小限に抑えられるような当分野で知られた方法により実施される。望ましくない副生物の分離は標準方法を使って行われる。

式(II)の化合物は新規化合物であり、それ自体本発明の一部を構成する。式(II)の化合物は、

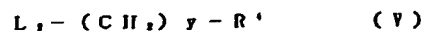
-52-

以下で述べる方法により製造された式(I)の化合物から $\text{R}^2$ を除去することにより製造しうる。

本発明の別の方法において、式(I)の化合物は、式(IV) :



[式中、X、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、xおよび $\text{R}^3$ は先に定義した通りであり、 $\text{L}_1$ はY基前駆体(または離脱基)である]の化合物を、式(V) :



[式中、 $\text{L}_1$ は離脱基(またはY基前駆体)であり、 $\text{R}^1$ およびxは先に定義した通りである]の化合物で処理し :

その後、必要に応じてまたは所望により、またはそれ以上の次の工程 :

i) 保護基を除去すること ;

- ii) 基  $\text{CO}_2\text{R}^2$  を異なる基  $\text{CO}_2\text{R}^3$  に転換すること;
  - iii) 基  $\text{R}^2$  を異なる基  $\text{R}^3$  に転換すること;
  - iv) 基  $\text{X}$  を異なる基  $\text{X}$  に転換すること;
  - v)  $\text{R}^1$  中の環内二重結合を還元すること;
  - vi) 生成物を塩に転換すること
- を実施することにより製造することができる。

式(IV)の化合物中の  $\text{L}_1$  が Y 基前駆体、適当には対応チオール基、である場合、式(V)の化合物中の  $\text{L}_1$  は離脱基、例えばプロモのようなハロゲン離脱基、でありうる。この反応は求核置換反応の標準条件下で、一般的には不活性溶媒中室温で、または加熱しながら(離脱基  $\text{L}_1$  の反応性による)行われる。

また、 $x$  が 0 で、Y が酸素である場合、 $\text{L}_1$  はヒドロキシル基であり得、この反応はトリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジエチルを用いて“ミツノブ(Mitsunobu)”条件下で行われる。

$\text{L}_1$  が離脱基である場合、 $\text{L}_2$  は適当にはチオー

ルのような Y 基前駆体である。代表的な離脱基  $\text{L}_1$  はメシルオキシまたはハロゲン基(例、クロロ)であり、この反応は不活性溶媒中室温で、場合により塩基(例、第三アミン)の存在下に行われる。

$\text{L}_1$  が離脱基で、 $\text{L}_2$  が Y 基前駆体である場合の反応は、“ミツノブ”条件下で、 $x$  が 1 で  $\text{L}_1$  がヒドロキシである式(IV)の化合物を、 $y$  が 0 で  $\text{L}_2$  がオキシ基である式(V)の化合物と反応させることによって実施できる。

$\text{L}_1$  がヒドロキシル基またはチオール基である式(IV)の化合物は既知化合物であるか、または既知化合物から製造することができる。 $x$  が 0 または 1 で、 $\text{L}_1$  が  $-\text{OH}$  または  $-\text{SH}$  である式(IV)の化合物は、R. Scartazzini および H. Bickel, *Helv. Chim. Acta.*, **57**, 1919-34 (1974); E.M. Gordon および C.M. Cimarusti, *Tett. Lett.*, **16**, 1359 (1977) および英国特許第 1 5 1 6 6 5 5 号に記載される方法を使って製造できる。また、 $x$  が 0 で、 $\text{L}_1$  が Y 基前駆体、 $-\text{SH}$ 、である式

-55-

(IV)の化合物は、 $\text{L}_1$  がメシルオキシのような離脱基である対応化合物から、重硫酸ナトリウムとの反応により、あるいは  $\text{L}_1$  がメトキシのような離脱基である対応化合物から、塩化ベンジルトリメチルアンモニウムおよび 1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンの存在下に重硫酸ナトリウムとの反応により、製造できる。

$\text{L}_1$  が離脱基、例えばメシルオキシまたはハロゲンである式(IV)の化合物は、 $\text{L}_1$  がヒドロキシである対応化合物から標準方法により製造できる。

式(V)の化合物は既知化合物であるか、またはラクトン化学の分野でよく知られた標準方法により既知の出発物質から製造しうる。

本発明方法において、 $\Delta^3$ -セフェム、例えば式(IV)の化合物、は合成順序で中間体として機能しうることに留意すべきである。セファロsporin 化学においてよく知られた方法によるその後の異性化工程は本発明の  $\Delta^3$ -セフェムを与えるであろう。

-56-

本発明はさらに、式(Ia)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩もしくは生体内で加水分解可能なエステルおよび製剤学的に許容しうる担体を含有してなる薬剤組成物を提供する。本発明組成物は経口、局所または非経口使用に適した形態をしており、ヒトを含む哺乳類における細菌感染症の治療に用いられる。

本発明による抗生物質化合物は、他の抗生物質から類推して、ヒトまたは動物用医薬として便利な方法で投与するために製剤化される。

本組成物は経口、局所または非経口のような適当な経路で投与するために製剤化される。本組成物は錠剤、カプセル剤、粉剤、顆粒剤、ロゼンジ剤、クリーム剤、または液体製剤(例えば、経口または無菌非経口溶液剤もしくは懸濁剤)の剤形でありうる。

本発明の局所組成物は、例えば軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、眼軟膏剤、点眼薬または点耳薬、含浸包帯、およびエロゾル剤として提供され、防腐剤、薬物の投与を促進するための剤料、

および軟膏剤やクリーム剤中の皮膚軟化薬のような適当な慣用添加剤を含むことができる。

この組成物は適合性の慣用担体、例えばクリームまたは軟膏用の基剤、およびローション用のエタノールまたはオレイルアルコールをさらに含むことができる。このような担体は組成物の約1~98%として存在しうる。一般に、それらは組成物の約80%までを占めるであろう。

経口投与用の錠剤およびカプセル剤は単位投薬形態をしており、慣用賦形剤、例えば結合剤（例、シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、ポリビニルピロリドン）；充填剤（例、乳糖、ショ糖、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトール、グリシン）；滑沢剤（例、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ）；崩壊剤（例、ジャガイモデンプン）；または許容しうる湿潤剤（例、ラウリル硫酸ナトリウム）を含むことができる。錠剤は通常の製剤分野でよく知られた方法に従って被覆されてもよい。経口液体製剤は、例

えば水性または油性の懸濁剤、溶液剤、エマルジョン、シロップ剤、またはエリキシル剤の剤形であり得、あるいは使用前に水や他の適当なビヒクルで再調製される乾燥製品として提供されてもよい。この種の液体製剤は慣用添加剤、例えば懸濁化剤（例、ソルビトール、メチルセルロース、グルコースシロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル、水素化食用脂）；乳化剤（例、レシチン、ソルビタンモノオレエート、アラビアゴム）；非水性ビヒクル（食用油を含む）（例、アーモンド油、グリセリンのエステルのような油性エステル、プロピレングリコール、グリセリン、エチルアルコール）；防腐剤（例、p-ヒドロキシ安息香酸メチルまたはプロピル、ソルビン酸）；または、所望により、慣用の香味剤もしくは着色剤を含むことができる。

坐剤は慣用の基剤、例えばカカオ脂または他のグリセリドを含むであろう。

非経口投与用の液体単位投薬形態は本化合物と

-50-

無菌ビヒクル（水が好適）を用いて調製される。使用するビヒクルおよび濃度に応じて、本化合物はビヒクル中に懸濁されるか、または溶解される。溶液剤を調製する場合は、本化合物を注射用水に溶解し、濾過滅菌した後で適当なバイアルまたはアンプルに充填・密封する。有利には、局所麻酔剤、防腐剤および緩衝剤のような作用物質がビヒクル中に溶解される。安定性を高めるために、本組成物はバイアルに充填後凍結させて、真空下で水を除去することができる。凍結乾燥粉末はその後バイアルに密封され、使用前に液体に再調製するために注射用水の入ったバイアルと共に供給される。非経口懸濁剤は実質的に同じ方法で調製されるが、本化合物はビヒクルに溶解される代わりに懸濁され、滅菌も濾過によって達成されない。本化合物は無菌ビヒクルに懸濁する前にエチレンオキシドにさらすことにより滅菌される。有利には、化合物の均一分布を促進するために、界面活性剤や湿潤剤が組成物中に配合される。

本組成物は、投与方法に応じて、0.1重量%

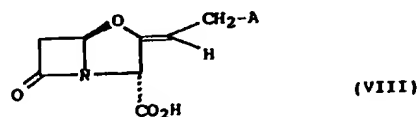
-60-

以上、好ましくは10~60重量%の活性物質を含有する。組成物が投薬単位である場合、各単位は好ましくは50~500mgの活性成分を含むであろう。成人の治療に用いる投与量は好ましくは、投与経路および投与回数に応じて、100~3000mg/日の範囲、例えば1500mg/日であるだろう。このような投与量は約1.5~50mg/kg/日に相当する。適当には、投与量は5~20mg/kg/日である。

本発明の式(Ia)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩もしくは生体内で加水分解可能なエステルを上記の投与量範囲で投与する場合、毒性作用は全く現れない。

式(Ia)の化合物は本発明組成物中の唯一の治療薬剤であるか、または他の抗生物質またはβ-ラクタマーゼ阻害剤と併用される。

有利には、本組成物は、式(VIII)：



-61-

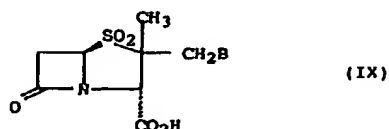
-824-

-62-



〔式中、Aはヒドロキシル、置換ヒドロキシル、チオール、置換チオール、アミノ、モノーまたはジーヒドロカルビル置換アミノ、もしくはモノーまたはジースイルアミノである〕で表される化合物またはその薬学的に許容しうる塩もしくはエステルをさらに含有する。

さらに有利な組成物は、式(Ia)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩もしくは生体内で加水分解可能なエステルを、式(II)：



〔式中、Bは水素またはクロロである〕で表される化合物またはその薬学的に許容しうる塩もしくは生体内で加水分解可能なエステルと共に含有する。

別の適当なβ-ラクタマーゼ阻害剤は、例えば欧州特許公開第0410768号および同第01

-63-

しうる塩もしくは生体内で加水分解可能なエステルを投与することから成る、ヒトおよび動物における細菌感染症の治療方法を包含する。

別の面において、本発明は、細菌感染症治療用の医薬を製造するための式(Ia)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩もしくは生体内で加水分解可能なエステルの使用を提供する。

本発明の抗生物質化合物は、グラム陰性菌およびグラム陽性菌の両方を含む広範な生物に対して活性である。

以下の実施例は本発明化合物の製造を例示し、以下の生物学的データはサンプル大腸菌(E.coli)(NCTC 10418)およびサンプル黄色ブドウ球菌(S.aureus)(S.aureus Oxford)に対するMIC結果の形で本発明化合物の活性を示すものである。

54132号(両方とも Beecham Group)に記載される6β-プロモベニシラン酸、その薬学的に許容しうる塩および生体内で加水分解可能なエステル、並びに6β-ヨードベニシラン酸、その薬学的に許容しうる塩および生体内で加水分解可能なエステルである。

β-ラクタマーゼ阻害量のβ-ラクタマーゼ阻害剤を含む本発明組成物は、当分野でそれ自体知られた技術および手段を用いて通常の方法で製剤化される。

本発明は、治療剤として使用するための式(Ia)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩もしくは生体内で加水分解可能なエステルを提供する。

本発明はさらに、細菌感染症の治療に使用するための式(Ia)の化合物またはその薬学的に許容しうる塩もしくは生体内で加水分解可能なエステルを提供する。

本発明はさらに、治療上有効な量の式(Ia)の本発明抗生物質化合物またはその薬学的に許容

-64-

#### 実施例1

7β-(2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシイミノアセトアミド)-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルメチルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム

a) 3-メルカプト-7β-フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

ジメチルホルムアミド10ml中の3-メルスルホニルオキシ-7β-フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル800mgの攪拌溶液に重硫酸ナトリウム240mgを加えた。この混合物を室温で20分攪拌し、その後酢酸エチルと1N塩酸とに分配した。有機相は順次1N塩酸、水(2回)、最後にブラインで洗った。この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させ、真空乾燥して黄色の非晶質固体602mgを得た。

$\nu_{\max}$  (KBr) 3270, 2540, 1765  
 $\delta_{\text{H}}$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] 3.54 (1H, d, J 13.9Hz),

3.60 (1H, d, J 14.0Hz), 3.78 (1H, d, J 16.8Hz), 3.87 (1H, d, J 16.8Hz), 5.21 (1H, d, J 4.5Hz), 5.61 (1H, dd, J 4.5, 11.8.3Hz), 6.86 (1H, s), 7.2-7.65 (15H, m), 9.14 (1H, d, J 8.3Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>): +ve ion (3 NOBA, Na<sup>+</sup>)  $\delta$ Na<sup>+</sup>, 539).

この物質はこれ以上精製せずに使用した。

b) 3-(2, 5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルメチルチオ)-7 $\beta$ -フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

テトラヒドロフラン 10 ml 中の 3-メルカプト-7 $\beta$ -フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 500 mg および 4-ブロモメチル-2 (5H)-フランोन 200 mg の攪拌溶液に N, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.15 ml を加えた。室温で 90 分攪拌後、この混合物を酢酸エチルとクエン酸水溶液とに分配した。有機相を分離し、水 (3 回) およびブラインで洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残留物を勾配分離によるカラムクロマトグラフィー (Kieselgel 酢酸エチル: ヘ

-67-

キサン 1: 1 → 酢酸エチル) にかけて表題化合物 333 mg を単離した。

$\nu_{\text{max}}$  (CHCl<sub>3</sub>) 1780, 1750 cm<sup>-1</sup>;  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 1.86 (2H, m, s), 3.42 (1H, d, J 17.4Hz), 3.48 (1H, d, J 15.0Hz), 3.60 (1H, d, J 17.4Hz), 3.65 (1H, d, J 15.0Hz), 4.60 (2H, s), 4.78 (1H, d, J 5.1Hz), 4.95 (1H, d, J 5.1Hz), 5.89 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.2-7.5 (10H, m).

d) 3-(2, 5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルメチルチオ)-7 $\beta$ -(2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシイミノアセトアミド)セフ-3-エム

キサン 1: 1 → 酢酸エチル) にかけて表題化合物 474 mg を得た。融点 172-176 °C (酢酸エチル/ヘキサンから)。

(分析値: C, 64.24; H, 4.69; N, 4.51; S, 10.48; C<sub>33</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> 理論値: C, 64.69; H, 4.61; N, 4.57; S, 10.47);  $\nu_{\text{max}}$  (CHCl<sub>3</sub>) 3400, 1785, 1750, 1680 cm<sup>-1</sup>.  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 3.23 (1H, d, J 17.0Hz), 3.38 (1H, d, J 17.1Hz), 3.41 (1H, d, J 15.2Hz), 3.53 (1H, d, J 15.1Hz), 3.66 (2H, s), 4.62 (2H, s), 4.98 (1H, d, J 4.6Hz), 5.76 (1H, dd, J 4.6, 11.8.8Hz), 5.89 (1H, s), 6.56 (1H, d, J 8.8Hz), 6.91 (1H, s), 7.2-7.4 (15H, m).

c) 7 $\beta$ -アミノ-3-(2, 5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルメチルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

乾燥ジクロロメタン 8 ml 中の 3-(2, 5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルメチルチオ)-7 $\beta$ -フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 520 mg の攪拌溶液を -20 °C に冷却し、その後 N-メチルモルホリン 0.202 ml、続いてジクロロメタン中の五塩化リンの溶液 (40 mg/ml を含む溶液 7.2 ml) を加えた。この溶液は -15

-68-

-4-カルボン酸ジフェニルメチル

乾燥ジメチルホルムアミド 2 ml 中の 2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(2-メトキシイミノ酢酸・塩酸塩 359 mg および N, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.265 ml の攪拌溶液を -55 ~ -60 °C に冷却し、塩化メタンスルホン 0.058 ml を加えた。この混合物を同一温度で 30 分攪拌し、その後ジメチルホルムアミド 4 ml 中の 7 $\beta$ -アミノ-3-(2, 5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルメチルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 333 mg の溶液を加え、続いてピリジン 0.061 ml を加えた。その後混合物を 0 °C で 90 分攪拌した。次に、この混合物は酢酸エチルと重炭酸ナトリウム溶液とに分配し、有機相を順次水、クエン酸溶液、水 (3 回)、最後にブラインで洗った。この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残留物を勾配分離によるカラムクロマトグラフィー (Kieselgel 酢酸エチル: ヘキサン 1: 1 → 酢酸エチル) にか

て表題化合物 469 mg を得た。

$\nu_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>) 3400 1785, 1750  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 3.43 (1H, d, J 17.4Hz), 3.53 (1H, d, J 15.3Hz), 3.54 (1H, d, J 17.4Hz), 3.66 (1H, d, J 15.3Hz), 4.08 (3H, s), 4.64 (2H, s), 5.09 (1H, d, J 4.8Hz), 5.87-5.95 (1H, m), 5.91 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.88 (1H, d, J 7.2), 6.97 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.2-7.5 (25H, m).

e) 7 $\beta$ -[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルメチルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム

3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルメチルチオ)-7 $\beta$ -[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 469 mg を 98% 濃酸 5 ml に溶解し、1 N 塩酸 0.4 ml を加えて、この混合物を室温で 30 分攪拌した。その後、濃塩酸 0.4 ml を加え、さらに 60 分

-71-

-イルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム

a) 4-メルカプト 2 (5H) フラノン

1,4-ジオキサンのテトラオン 0 g の攪拌懸濁液に五硫化リン 440 mg を加え、この混合物を 85°C で 3 時間加熱した。冷却後、この混合物は水とクロロホルムとに分配した。クロロホルム相を分離し、水相をクロロホルムで 2 回以上抽出した。合わせたクロロホルム溶液は水およびブラインで洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残留物を勾配溶離によるカラムクロマトグラフィー (Kieselgel, 溶離剤として酢酸エチル→酢酸エチル中の 10% 酢酸を使用) にかけて表題化合物 98 mg を得た。

$\nu_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>) 3570, 1780, 1745  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 3.80 (1H, br. s), 4.93 (2H, d, J 2Hz), 6.08 (1H, t, J=2Hz).

b) 3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオ)-7 $\beta$ -フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチ

ル 攪拌した。この混合物にトルエンを加え、溶液を回転蒸発器で除去し、この方法を 2 回以上繰り返した。残留物はトルエンおよび水と共に攪拌し、水相の pH を重炭酸ナトリウム溶液で 6 に調整した。固体物質を濾過し、水相を分離して蒸発させた。生成物は HPLC でクロマトグラフィーにかけ、漸増量のアセトンを含む水で溶離して精製した。生成物を含む画分は合わせて蒸発させ、残留物を水 15 ml に溶解し、この溶液を凍結乾燥して表題生成物 152 mg を得た。

$\nu_{\max}$  (KBr) 1741 (br), 1669  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}$  [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] 3.42 (1H, d, J 16.9Hz), 3.58 (1H, d, J 16.9Hz), 3.72 (1H, d, J 15.5Hz), 3.83 (3H, s), 3.84 (1H, d, J 15.1Hz), 5.00 (1H, d, J 17.5Hz), 5.01 (1H, d, J 4.9Hz), 5.16 (1H, d, J 17.8Hz), 5.58 (1H, dd, J 4.9  $\text{Hz}$ ), 6.15 (1H, s), 6.72 (1H, s), 7.25 (2H, s), 9.62 (1H, d, J 8.2Hz);  $[\text{M}]^{\text{D}}_{\text{D}}$  +ve ion (3 NOBA, Na<sup>+</sup>)  $\text{M}$  Na<sup>+</sup> 556).

## 実施例 2

7 $\beta$ -[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4

-72-

ル

ジメチルホルムアミド 10 ml 中の 3-メチルスルホニルオキシ-7 $\beta$ -フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 614 mg および 4-メルカプト 2 (5H) フラノン 174 mg の攪拌溶液に N,N-ジイソプロピルエチルアミン 0.2 ml を加えた。室温で 2 時間攪拌後、この混合物を酢酸エチルと 1 N 塩酸とに分配した。有機相を順次 1 N 塩酸、水、重炭酸ナトリウム溶液、水およびブラインで洗った。この溶液は硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残留物を勾配溶離によるカラムクロマトグラフィー (Kieselgel, ヘキサン: 酢酸エチル 2: 1→2:3) にかけて表題化合物 204 mg を得た。

$\nu_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>) 3400, 1790, 1742,  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 3.32 (1H, d, J 18.4Hz), 3.62 (1H, d, J 15.9Hz), 3.68 (1H, d, J 18.2Hz), 3.70 (1H, d, J 16Hz), 4.29 (1H, dd, J 12  $\text{Hz}$ ), 4.59 (1H, dd, J 1.4  $\text{Hz}$ ), 5.05 (1H, d, J 5.2Hz), 5.66 (1H, s), 5.94 (1H, dd, J 5.1  $\text{Hz}$ ), 6.23 (1H, d, J 9.0Hz), 7.02 (1H, s), 7.2-7.5 (15H, m).

c) 7-アミノ-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

ジクロロメタン4.8 ml中の3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオ)-7-フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル348 mgの攪拌溶液を-15~-20℃に冷却し、その後N-メチルホルムリン0.13 ml、続いてジクロロメタン中の五塩化リンの溶液(40 mg/mlを含む溶液4.65 ml)を加えた。この混合物は同一温度で30分攪拌し、メタノール1.2 mlを加え、この混合物を室温で30分攪拌した。その後、混合物を激しく攪拌できるように十分量の水と酢酸エチルを加え、攪拌を1.5時間続けた。回転蒸発器で大部分の有機溶媒を除き、残留物を酢酸エチルおよび水と共に攪拌し、水相のpHをアンモニア水溶液で6に調整した。有機相を分離し、水およびブラインで洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残留物をカラムクロマト

-75-

メチルホルムアミド2 ml中の7-アミノ-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル162 mgの溶液を加え、続いてピリジン0.03 mlを加えた。その後混合物を0℃で1.5時間攪拌し、次に酢酸エチルと重炭酸ナトリウム水溶液とに分配した。有機相を順次水、クエン酸溶液、水(2回)、最後にブラインで洗った。この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィー(Kieselgel、ヘキサン:酢酸エチル1:1→酢酸エチル)にかけて表題化合物256 mgを得た。

$\nu_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>) 3400, 1795, 1780, 1740,  $\nu_{\max}$  1685 cm<sup>-1</sup>;  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 3.36 (1H, d, J 18.3Hz), 3.73 (1H, d, J 18.2Hz), 4.10 (3H, s), 4.30 (1H, d, J 16.6Hz), 4.60 (1H, d, J 16.6Hz), 5.16 (1H, d, J 5.0Hz), 5.70 (1H, s), 6.02 (1H, dd, J 5.1 Hz, 8.7Hz), 6.72 (1H, s), 6.88 (1H, d, J 13.4Hz), 7.04 (1H, s), 7.2-7.5 (15H, m)。

e) 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]

グラフィー(Kieselgel、溶離剤としてヘキサン:酢酸エチル1:1→酢酸エチルを使用)にかけて表題化合物162 mgを単離した。

$\nu_{\max}$  (メタノール) 3410, 1770,  $\nu_{\max}$  1735 cm<sup>-1</sup>.  $\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) 1.82 (2H, s), 3.35 (1H, d, J 18.2Hz), 3.72 (1H, d, J 18.3Hz), 4.27 (1H, dd, J 1.1 Hz, 16.5Hz), 4.59 (1H, dd, J 1.2 Hz, 16.5Hz), 4.87 (1H, d, J 5.3Hz), 5.05 (1H, d, J 5.4Hz), 5.70 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.2-7.4 (10H, m)。

d) 3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオ)-7-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

ジメチルホルムアミド1 ml中の2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸・塩酸塩179 mgの攪拌溶液を-55~-60℃に冷却し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン0.13 mlを加え、次に塩化メタンスルホニル0.029 mlを加えた。この混合物を同一温度で30分攪拌し、その後ジ

-76-

d) 3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム

3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオ)-7-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル256 mgを98%蟻酸5 mlに溶解し、1N塩酸0.28 mlおよび水0.28 mlを加えた。この混合物を室温で30分攪拌し、その後蟻酸0.2 mlを加え、さらに50分攪拌した。固体を濾過し、濾過ケーキを90%蟻酸で洗った。濾液はトルエンで希釈し、溶液を回転蒸発器で蒸発させた。トルエンを残留物から2回以上蒸発させた。残留物はトルエンおよび水と共に攪拌し、水相のpHを重炭酸ナトリウム溶液で6に調整した。水相を分離し、蒸発させた。残留物をHP20SSでクロマトグラフィーにかけ、漸増量のアセトンを含む水で溶離して精製した。生成物を含む兩分は合わせて蒸発

させ、残留物を水 15 ml に溶解し、この溶液を凍結乾燥して表題生成物 69 mg を得た。

$\nu_{\max}$  (KBr) 1773, 1734, 1617 $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}$ [( $\text{CD}_3$ ) $_2$ SO] 3.36 (1H, d, J 16.6Hz), 3.83 (1H, d, J 16.4Hz), 3.84 (3H, s), 4.90 (1H, d, J 16.9Hz), 5.15 (1H, d, J 5.0Hz), 5.15 (1H, d, J 16.9Hz), 5.69 (1H, dd, J 5.0 Hz, 8.1Hz), 5.91 (1H, s), 6.72 (1H, s), 7.25 (2H, s), 9.66 (1H, d, J 8.2Hz);  $[\text{M}]^{\text{D}}_{\text{D}}$  7ペクトル: +ve ion (4イグリスロ-ル)  $\text{MNa}^+$  542]。

### 実施例 3

7 $\beta$ -[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソフラン-5-イルオキシ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム、異性体 a および b  
(a) 3-(2,5-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソフラン-5-イルオキシ)-7 $\beta$ -フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

テトラヒドロフラン 40 ml 中の 3-ヒドロキシ-7 $\beta$ -フェニルアセトアミドセフ-3-エム

-4-カルボン酸ジフェニルメチル 996 mg、5-ヒドロキシ-3-メチルブテノリド $^{\text{a}}$  228 g およびトリフェニルホスフィン 524 mg の攪拌溶液にアゾジカルボン酸ジエチル 0.32 ml を加えた。この溶液を蒸発させ、残留物を勾配分離によるカラムクロマトグラフィー (Kieselgel、ヘキサン: 酢酸エチル 2:1 $\rightarrow$ 1:1) にかけて 1,2-ジカルベトキシヒドラジンを含む異性体混合物を得た。この生成物は 60 $\sim$ 80 $^{\circ}$  石油エーテルとクロロホルムの 1:1 混合物に溶解し、固体を濾過した。濾液を蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (Kieselgel、ヘキサン: 酢酸エチル 2:1) にかけて各異性体の純粋なサンプルと混合画分を得た。混合画分は繰り返しクロマトグラフィーにかけて各異性体の追加の純粋なサンプルを得た。こうして、次の生成物が得られた:

異性体 a (222mg)  $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ , 3400, 1780, 1725  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$  1.90 (3H, m), 3.54 (2H, s), 3.66 (2H, s), 4.98 (1H, d, J 4Hz), 5.7-6.05 (2H, m), 6.4-6.75 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.3-7.5 (15H, m)。

-79-

異性体 b (314mg).  $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$ , 3400, 1775, 1725  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$  1.90 (3H, m), 3.28 (1H, d, J 16Hz), 3.62 (2H, s), 3.72 (1H, d, J 18Hz), 5.01 (1H, d, J 5Hz), 5.7-6.0 (2H, m), 6.65 (1H, m), 6.86 (1H, d, J 9Hz), 7.01 (1H, s), 7.3-7.5 (15H, m)。

(b) 7 $\beta$ -アミノ-3-(2,5-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソフラン-5-イルオキシ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル・塩酸塩、異性体 a

ジクロロメタン 3.5 ml 中の 3-(2,5-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソフラン-5-イルオキシ)-7 $\beta$ -フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル (異性体 a) 222 mg の攪拌溶液を -15 $^{\circ}$  に冷却し、N-メチルモルホリン 0.08 ml を加え、続いてジクロロメタン中の五塩化リンの溶液 (40 mg/ml) を含む溶液 3.0 ml を加えた。この混合物を -15 $^{\circ}$  で 0.5 時間攪拌し、メタノール 0.7 ml を加えた後室温で 0.5 時間攪拌した。その後、水 1.3 ml を加え、混合物を 0.75 時間激しく攪拌した。次に溶液を蒸発さ

-80-

せ、残留物をエーテルと冷水でこすった。固体を濾過し、エーテルおよび冷水で洗い、最後に真空下で乾燥して目的生成物 145 mg を得た。

$\nu_{\max}(\text{ジメチル})$  1775  $\text{cm}^{-1}$  1700 $\text{cm}^{-1}$ 。

(c) 3-(2,5-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソフラン-5-イルオキシ)-7 $\beta$ -[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル、異性体 a

ジメチルホルムアミド 1 ml 中の 2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸・塩酸塩 145 mg および N,N-ジイソプロピルエチルアミン 0.108 ml の攪拌混合物を -55 $\sim$ -60 $^{\circ}$  に冷却し、塩化メタンスルホン 0.024 ml を加えた。この混合物を同一温度で 0.5 時間攪拌し、その後 7 $\beta$ -アミノ-3-(2,5-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソフラン-5-イルオキシ)セ

-81-

フ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル・塩酸塩(異性体 a) およびピリジン 0.05 l m l を加えて、0℃で 1 時間攪拌した。次いで、この混合物は水と酢酸エチルとに分配し、有機相を水、重炭酸ナトリウム溶液、水およびブラインで洗った。この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残留物を勾配溶離によるカラムクロマトグラフィー(Kieselgel、ヘキサン:酢酸エチル 1:1 → 酢酸エチル)にかけて生成物 132 mg を単離した。

$\nu_{\max}$ (フジール) 3390, 1780, 1720 and 1680 $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta$ ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.89 (3H, m), 3.60 (1H, d,  $\downarrow$  18.9Hz), 3.70 (1H, d,  $\downarrow$  18.9Hz), 4.09 (3H, s), 5.07 (1H, d,  $\downarrow$  4.7Hz), 5.93 (1H, dd,  $\downarrow$  4.8 および 8.9Hz), 6.00 (1H, m), 6.57 (1H, m), 6.74 (1H, s), 6.86 (1H, d,  $\downarrow$  9.0Hz), 6.91 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.1-7.6 (25H, m).

(d) 7 $\beta$ -[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソフラン-5-イルオキシ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム、異性体 a

-83-

(e) 7 $\beta$ -アミノ-3-(2,5-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソフラン-5-イルオキシ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル・塩酸塩、異性体 b

ジクロロメタン 5 m l 中の 3-(2,5-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソフラン-5-イルオキシ)-7 $\beta$ -フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル(異性体 b) 314 mg の攪拌溶液を -15℃に冷却し、N-メチルモルホリン 0.11 m l を加え、続いてジクロロメタン中の五塩化リンの溶液(40 mg/m l を含む溶液 4.2 m l)を加えた。この混合物を -15℃で 0.5 時間攪拌し、メタノール 1 m l を加えた後室温で 0.5 時間攪拌した。その後、水 1.8 m l を加え、混合物を 0.75 時間激しく攪拌した。次に大部分の溶媒を回転蒸発器で除去し、残留物をエーテルと水でこすった。固体を濾過し、少量のエーテルおよび水で洗い、最後に真空下で乾燥して生成物 92 mg を得た。

$\nu_{\max}$ (フジール) 1780 および 1705 $\text{cm}^{-1}$ .

3-(2,5-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソフラン-5-イルオキシ)-7 $\beta$ -[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル(異性体 a) 132 mg をトリフルオロ酢酸 3 m l 中で 0℃にて 0.5 時間攪拌した。トルエンを加え、溶媒を回転蒸発器で除去し、この方法を 1 回以上繰り返した。残留物はトルエンと水とに分配し、水相の pH を重炭酸ナトリウム溶液で 6.5 に調節した。この混合物をセライトを通して濾過し、水相を分離し、低容量になるまで蒸発させた。残留物は H P 20 S S によるクロマトグラフィー(溶離剤として漸増量のアセトンを含む水を使用)にかけて生成物を分離した。生成物を含む兩分を合わせ、蒸発させ、残留物を水(約 3 m l)に溶解し、凍結乾燥させて生成物 13 mg を得た。

$\nu_{\max}$ (KBr) 1763 および 1611 $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta$ [( $\text{CD}_3$ ) $_2$ SO] 2.50 (3H, m), 3.84 (3H, s), 4.99 (1H, d,  $\downarrow$  4.8Hz), 5.52 (1H, dd,  $\downarrow$  4.5 および 8.1Hz), 6.57 (1H, t,  $\downarrow$  1.3Hz), 6.75 (1H, s), 7.18 (1H, t,  $\downarrow$  1.4Hz), 7.23 (2H, s), 9.54 (1H, d,  $\downarrow$  8.1Hz).

-84-

(f) 3-(2,5-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソフラン-5-イルオキシ)-7 $\beta$ -[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル、異性体 b

ジメチルホルムアミド中の 2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸・塩酸塩 100 mg および N,N-ジイソプロピルエチルアミン 0.067 m l の攪拌混合物を -55~-60℃に冷却し、塩化メタンスルホニル 0.016 m l を加えた。この混合物を同一温度で 0.5 時間攪拌し、その後 7 $\beta$ -アミノ-3-(2,5-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソフラン-5-イルオキシ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル・塩酸塩(異性体 b) 90 mg および N,N-ジイソプロピルエチルアミン 0.067 m l を加えて、0℃で 1 時間攪拌した。次いで、この混合物は水と酢酸エチルとに分配し、有機相を重炭酸ナトリ

ウム溶液、水およびブラインで洗った。この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残留物を勾配溶離によるカラムクロマトグラフィー

(Kieselgel, ヘキササン:酢酸エチル 3:1→1:1) にかけて生成物 9.0 mg を単離した。

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$  3390, 1780, 1720 および 1680  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 $\delta(\text{CDCl}_3)$  1.89 (3H, m), 3.38 (1H, d,  $J$  18.5Hz), 3.74 (1H, d,  $J$  18.5Hz), 4.08 (3H, s), 5.10 (1H, d,  $J$  4.8Hz), 5.76 (1H, m), 5.89 (1H, dd,  $J$  4.8 および 8.8Hz), 6.52 (1H, m), 6.74 (1H, s), 6.84 (1H, d,  $J$  8.7Hz), 6.97 (1H, s), 7.0-7.5 (26H, m)。

(g) 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソフラン-5-イルオキシ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム、異性体 b

3-(2,5-ジヒドロ-3-メチル-2-オキソフラン-5-イルオキシ)-7-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(2)-メトキシイミノアセトアミド]セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル (異性

87

4-イルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム

a) 3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオ)-7-[フェニルアセトアミド]セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチルおよび

3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオ)-7-[フェニルアセトアミド]セフ-2-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

ジメチルホルムアミド 10 ml 中の 3-メチルスルホニルオキシ-7-[フェニルアセトアミド]セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 0.87 g および 4-メルカプト-6-メチル-2H-ピラン-2-オン 0.23 g の攪拌溶液に N,N-ジイソプロピルエチルアミン 0.3 ml を加えた。室温で 2 時間攪拌後、この混合物を酢酸エチルと 1 N 塩酸とに分配した。有機相を順次水 (2 回)、重炭酸ナトリウム溶液、水およびブラインで洗った。この溶液は硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残留物を勾配溶離によ

体 b) 9.0 mg をトリフルオロ酢酸 2 ml 中に溶解し、0℃で 0.5 時間攪拌した。トルエンを加え、溶液を回転蒸発器で除去し、この方法を 1 回以上繰り返した。残留物はトルエンと水とに分配し、水相の pH を重炭酸ナトリウム溶液で 6.5 に調節した。この混合物を濾過し、水相を蒸発させた。残留物は HPLC によるクロマトグラフィー (溶離剤として漸増量のアセトンを含む水を使用) にかけて生成物を分離した。生成物を含む両分を合わせ、蒸発させ、残留物を水 3 ml に溶解し、凍結乾燥させて生成物 9.8 mg を得た。

$\nu_{\max}(\text{KBr})$  1763 および 1611  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$  2.50 (3H, m), 3.14 (1H, d,  $J$  17.2Hz), 3.55 (1H, d,  $J$  17.3Hz), 3.83 (3H, s), 5.01 (1H, d,  $J$  4.8Hz), 5.51 (1H, dd,  $J$  4.7 および 8.2Hz), 6.22 (1H, m), 6.73 (1H, s), 7.23 (2H, s), 7.25 (1H, m), 9.56 (1H, d,  $J$  7.2Hz)。

#### 実施例 4

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(2)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-

-88-

るカラムクロマトグラフィー (Kieselgel, ヘキササン:酢酸エチル 2:1→1:2) にかけて表題化合物を混合物 7.12 mg として単離した。

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$  3400, 1790 および 1710 (br)。

b) 3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオ)-7-[フェニルアセトアミド]セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 1-オキシド

ジクロロメタン 10 ml 中の 3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオ)-7-[フェニルアセトアミド]セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチルおよび 3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオ)-7-[フェニルアセトアミド]セフ-2-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 7.63 mg の攪拌溶液を氷浴中で冷却し、ジクロロメタン 5 ml 中の m-クロロ過安息香酸 (85%, 2.11 mg) の溶液を加えた。この混合物を 0℃で 40 分攪拌し、その後重炭酸ナトリウム溶液、メタ酸

亜硫酸ナトリウム溶液、水およびブラインで洗った。この溶液は硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残留物を勾配溶離によるカラムクロマトグラフィー（Kieselgel、ヘキサン：酢酸エチル 1：1→酢酸エチル）にかけて表題化合物 581 mg を単離した。

$\nu_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>) 3390, 1805, 1720 cm<sup>-1</sup>.  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 2.14 (3H, s), 3.36 (1H, d, J 18.1Hz), 3.60 (2H, s), 3.75 (1H, d, J 18.2Hz), 4.51 (1H, d, J 4.8Hz), 5.72 (1H, s), 5.95 (1H, s), 6.13 (1H, dd, J 4.8 Hz, 9.7Hz), 6.94 (1H, d, J 9.7Hz), 6.97 (1H, s), 7.2-7.4 (15H, m).

c) 3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオ)-7 $\beta$ -フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

ジクロロメタン 5 ml 中の 3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオ)-7 $\beta$ -フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 1-オキシド 581 mg の攪拌溶液を氷浴中で冷却し、ジメチルアセトアミド 0.25 ml を加え、次に三塩化リン

-91-

4-カルボン酸ジフェニルメチル 509 mg の攪拌溶液を -15 ~ -20 °C に冷却した。N-メチルモルホリン 0.18 ml を加え、続いてジクロロメタン中の五塩化リンの溶液 (40 mg/ml) を含む溶液 6.4 ml を加えた。この混合物を同一温度で 0.5 時間攪拌し、メタノール 1.6 ml を加えた後室温で 0.5 時間攪拌した。その後、水 2.2 ml を加え、混合物を 0.75 時間激しく攪拌した。ジクロロメタンの蒸発後、残留物を水と酢酸エチルとに分配した。水相の pH は 1 N アンモニア水溶液で 6.2 に調節した。有機相を水およびブラインで洗い、硫酸マグネシウムで乾燥して、蒸発させた。残留物を勾配溶離によるカラムクロマトグラフィー（Kieselgel、ヘキサン：酢酸エチル 1：1→酢酸エチル）にかけて表題化合物 332 mg を単離した。

$\nu_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>) 1785, 1720, 1705 cm<sup>-1</sup>.  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 1.85 (2H, s), 2.17 (3H, s), 3.30 (1H, d, J 18.1Hz), 3.67 (1H, d, J 18.1Hz), 4.85 (1H, d, J 5.3Hz), 5.05 (1H, d, J 5.4Hz), 5.62 (1H, s), 5.76 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.2-7.4 (10H, m).

-93-

0.16 ml を加えた。この混合物を 0 °C で 15 分攪拌し、その後重炭酸ナトリウム溶液とクロロホルムとに分配した。クロロホルム相は水およびブラインで洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残留物を勾配溶離によるカラムクロマトグラフィー（Kieselgel、ヘキサン：酢酸エチル 1：1→酢酸エチル）にかけて表題化合物 509 mg を単離した。

$\nu_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>) 3400, 1795, 1725, 1710, 1680 cm<sup>-1</sup>.  $\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) 2.16 (3H, s), 3.33 (1H, d, J 18.1Hz), 3.62 (1H, d, J 17.9Hz), 3.65 (2H, s), 5.03 (1H, d, J 5.1Hz), 5.66 (1H, s), 5.71 (1H, s), 5.94 (1H, dd, J 5.1 Hz, 9.2Hz), 6.96 (1H, s), 6.98 (1H, d, J 9.1Hz), 7.2-7.4 (15H, m). [質量スペクトル: +ve ion (3 NOBA, Na<sup>+</sup>) M Na<sup>+</sup> 647].

d) 7 $\beta$ -アミノ-3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

ジクロロメタン 6.5 ml 中の 3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオ)-7 $\beta$ -フェニルアセトアミドセフ-3-エム-

-92-

e) 3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオ)-7 $\beta$ -(2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

ジメチルホルムアミド 2 ml 中の 2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸・塩酸塩 347 mg および N,N-ジイソプロピルエチルアミン 0.252 ml の攪拌溶液を -55 ~ -60 °C に冷却し、塩化メタンスルホン 0.056 ml を加えた。この混合物を同一温度で 30 分攪拌し、その後ジメチルホルムアミド 4 ml 中の 7 $\beta$ -アミノ-3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 332 mg の溶液を加え、次にピリジン 0.058 ml を加えた。この混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。次いで、この混合物は酢酸エチルと重炭酸ナトリウム溶液とに分配し、有機相を順次水、クエン酸溶液、水 (2 回)、最後にブラ



インで洗った。この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残留物を勾配分離によるカラムクロマトグラフィー（Kieselgel、ヘキサン：酢酸エチル 1:1 → 酢酸エチル）にかけて表題化合物 228 mg を単離した。

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$  3400, 1795, 1720 および 1710  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$  2.17 (3H, s), 3.32 (1H, d, J 18.2Hz), 3.68 (1H, d, J 18.2Hz), 4.10 (3H, s), 5.16 (1H, d, J 5.0Hz), 5.64 (1H, s), 5.76 (1H, s) 6.02 (1H, dd, J 4.7 および 7.8Hz), 6.74 (1H, s), 6.83 (1H, d, J 7.8Hz), 6.99 (1H, s), 7.2-7.4 (25H, m).

f) 7β-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム

3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオ)-7β-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 228 mg を 98

-95-

#### 実施例 5

7β-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム

a) 3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)-7β-フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

ジクロロメタン 30 ml 中の 3-クロロメチル-7β-フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 1.59 g および 4-メルカプト-2(5H)-フラン 400 mg の攪拌溶液に N,N-ジイソプロピルエチルアミン 0.52 ml を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後順次クエン酸水溶液、重炭酸ナトリウム溶液、水およびブラインで洗った。この溶液は硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残留物を勾配分離によるカラムクロマト

〜100% 塩酸 5 ml 中に溶解し、この攪拌溶液に 1N 塩酸 0.25 ml および水 0.25 ml を加えた。混合物を室温で 30 分攪拌し、その後塩酸 0.2 ml を加えた。さらに 1 時間攪拌後、固体を濾過し、濾過ケーキを 90% 塩酸で洗った。濾液を蒸発させ、残留物からトルエンを 2 回蒸発させた。残留物はエーテルでこすり、エーテルをデカントした。残留物を水およびトルエンと共に攪拌し、水相の pH を重炭酸ナトリウム溶液で 6.2 に調節した。水相はセライトを通して濾過し、蒸発させた。生成物は溶離剤として漸増量のアセトンを含む水を使用して HPLC クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む四分は合わせ、蒸発させ、水に溶解して表題化合物 67 mg を得た。

$\nu_{\max}(\text{KBr})$  1774, 1675, 1617  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$  2.17 (3H, s), 3.16 (1H, d, J 16.9Hz), 3.75 (1H, d, J 16.9Hz), 3.84 (3H, s), 5.20 (1H, d, J 5.1Hz), 5.67 (1H, s), 5.69 (1H, dd, J 5.0 および 8.2Hz), 6.18 (1H, s), 6.73 (1H, s), 7.24 (2H, s), 9.74 (1H, d, J 8.3Hz). (質量スペクトル: +ve ion (イオン化剤)  $\text{MH}^+$  546).

-96-

グラフィー（Kieselgel、ヘキサン：酢酸エチル 1:1 → 3:7）にかけて表題化合物 1.64 g を単離した。酢酸エチル/ヘキサンからの融点 178〜180℃。

(分析値: C, 64.89; H, 4.61; N, 4.57; S, 10.30;  $\text{C}_{33}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$  理論値: C, 64.69; H, 4.61; N, 4.57; S, 10.47).  $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$  3400, 1780, 1745, および 1680  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$  3.36 (1H, d, J 18.3Hz), 3.57 (1H, d, J 18.3Hz), 3.62 (1H, d, J 16.2Hz), 3.70 (1H, d, J 16.2Hz), 3.86 (1H, d, J 12.5Hz), 4.01 (1H, d, J 12.5Hz), 4.71 (2H, s), 4.98 (1H, d, J 4.8Hz), 5.64 (1H, s), 5.88 (1H, dd, J 4.8 および 9.0Hz), 6.06 (1H, d, J 9.0Hz), 6.95 (1H, s), 7.2-7.4 (15H, m).

b) 7β-アミノ-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

ジクロロメタン 25 ml 中の 3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)-7β-フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 1.95 g の攪拌溶液を -15〜-20℃ に冷却し、N-メチル

モルホリン 0.70 ml を加え、続いてジクロロメタン中の五塩化リンの溶液 (40 mg/ml を含む溶液 25 ml) を加えた。この溶液を -15 ~ -20 °C で 30 分攪拌し、メタノール 6.5 ml を加えた後室温で 30 分攪拌した。その後、水 8.5 ml を加え、混合物を 30 分激しく攪拌した。次にジクロロメタンを回転蒸発器で蒸発させ、残留物を水と酢酸エチルとに分配した。水相の pH は 1 N アンモニア水溶液で 6.0 に調節し、有機相を分離し、水およびブラインで洗い、硫酸マグネシウムで乾燥して、蒸発させた。残留物を勾配溶離によるカラムクロマトグラフィー (Kiesel gel, ヘキサン: 酢酸エチル 1: 3 → 酢酸エチル) にかけて表題化合物 1.28 g を単離した。

$\nu_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>) 1780  $\text{cm}^{-1}$ , 6H(CDCl<sub>3</sub>) 2.45 (2H, br s), 3.45 (1H, d, J 18.1Hz), 3.59 (1H, d, J 18.1Hz), 3.95 (2H, s), 4.69 (2H, s), 4.85 (1H, d, J 5.0Hz), 4.97 (1H, d, J 5.1Hz), 5.63 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.2-7.45 (10H, m). [質量スペクトル: +ve ion (3 NOBA, Na<sup>+</sup>)  $m/z$  517].

-99-

蒸発させた。残留物を勾配溶離によるカラムクロマトグラフィー (Kiesel gel, ヘキサン: 酢酸エチル 5: 2 → 3: 7) にかけて表題化合物 703 mg を単離した。

$\nu_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>) 3400, 1785, 1745,  $\text{cm}^{-1}$ , 6H(CDCl<sub>3</sub>) 3.42 (1H, d, J 18.3Hz), 3.61 (1H, d, J 18.4Hz), 3.89 (1H, d, J 12.6Hz), 4.04 (1H, d, J 12.6Hz), 4.08 (3H, s), 4.71 (2H, s), 5.08 (1H, d, J 5.0Hz), 5.65 (1H, s), 5.97 (1H, dd, J 4.9  $\text{Hz}$   $\text{and}$  8.8Hz), 6.73 (1H, s), 6.84 (1H, d, J 8.7Hz), 6.96 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.2-7.45 (25H, m). [質量スペクトル: +ve ion (3 NOBA, Na<sup>+</sup>)  $m/z$  942].

d) 71-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム

3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)-71-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]セフ-3-エム

c) 3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)-71-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

乾燥ジメチルホルムアミド 4 ml 中の 2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸・塩酸塩 528 mg および N,N-ジイソプロピルエチルアミン 0.383 ml の攪拌溶液を -55 ~ -60 °C に冷却し、塩化メタンスルホン 0.085 ml を加えた。この混合物を同一温度で 30 分攪拌し、その後 71-アミノ-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチルおよびピリジン 0.08 ml を加えて、0 °C で 90 分攪拌した。次いで、この混合物は酢酸エチルとクエン酸溶液とに分配し、酢酸エチル相を水 (2 回)、飽和重炭酸ナトリウム溶液、水、最後にブラインで洗った。この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、

-100-

4-カルボン酸ジフェニルメチル 703 mg を 98 ~ 100 % 濃酸 15 ml 中に溶解し、1 N 塩酸 0.765 ml および水 0.75 ml を加えた。この混合物を室温で 30 分攪拌し、その後濃塩酸 0.6 ml を加えて 1 時間攪拌した。固体を濾過し、濾過ケーキを 90 % 濃酸で洗った。合わせた濾液は蒸発させ、残留物からトルエンを 2 回蒸発させた。残留物をエーテルでこすり、エーテルを 2 回デカントした。残留物はトルエンおよび水と共に攪拌し、水相の pH を飽和重炭酸ナトリウム溶液で 6.2 に調節した。水相を分離し、セライトを通して濾過し、蒸発させた。生成物は漸増量のアセトンを含む水を用いて HPLC クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分は合わせ、蒸発させ、残留物を水に溶解し、凍結乾燥して表題化合物 245 mg を得た。

$\nu_{\max}$  (KBr) 1762, 1736, 1669  $\text{cm}^{-1}$ , 6H[(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] 3.30 (1H, d, J 17.2Hz), 3.51 (1H, d, J 17.2Hz), 3.83 (3H, s), 4.25 (2H, s), 4.94 (2H, s), 5.00 (1H, d, J 4.8Hz), 5.56 (1H, dd, J 4.7  $\text{Hz}$   $\text{and}$  8.2Hz), 6.37 (1H, s), 6.73 (1H, s), 7.23 (2H, s), 9.55 (1H, d, J 8.2Hz). [質量スペクトル: +ve ion (3 NOBA, Na<sup>+</sup>)  $m/z$  556].

## 実施例 6

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-  
2-(Z)-ヒドロキシミノアセトアミド]-  
3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-  
4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カル  
ボン酸

a) 3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-  
4-イルチオメチル)-7-[2-(2-トリ  
チルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-  
トリチルオキシミノアセトアミド]セフ-3-  
エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

ジメチルホルムアミド 4 ml 中の 2-(2-トリ  
チルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-  
トリチルオキシミノ酢酸ナトリウム 7.62 g  
の攪拌溶液を -55 ~ -60℃ に冷却し、塩化  
メタンスルホニル 0.085 ml を加えた。この  
混合物を同一温度で 30 分攪拌し、その後ジメチ  
ルホルムアミド 4 ml 中の 7-[2-アミノ-3-(2,  
5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチ  
オメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェ

ニルメチル 4.94 mg の溶液を加え、次にピリジ  
ン 0.08 ml を加えた。この混合物を 0℃ で 9  
0 分攪拌し、酢酸エチルとクエン酸水溶液とに分  
配した。有機相は順次水、重炭酸ナトリウム溶液、  
水およびブラインで洗った。この溶液を硫酸マグ  
ネシウムで乾燥し、蒸発させた。残留物を勾配溶  
離によるカラムクロマトグラフィー (Kieselgel、  
ヘキサン:酢酸エチル 2:1 → 1:1) にかけて  
表題化合物 7.44 mg を単離した。

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$  3400, 1785, 1745  
 $\nu_{\text{IR}}$  1685  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$  3.23 (1H, d, J 18.2 Hz), 3.52  
(1H, d, J 18.2 Hz), 3.93 (1H, d, J 12.6 Hz), 3.99 (1H, d,  
J 12.5 Hz), 4.70 (2H, s), 5.08 (1H, d, J 5.0 Hz), 5.65  
(1H, s), 6.11 (1H, dd, J 5.0 および 8.9 Hz), 6.43 (1H, s),  
6.75 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.15-7.5 (4H, m). [質量  
スペクトル: +ve ion (4-イオン)  $\text{MH}^+$  1148].

b) 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-  
イル)-2-(Z)-ヒドロキシミノアセトア  
ミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフ  
ラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-  
カルボン酸

-103-

3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-  
4-イルチオメチル)-7-[2-(2-トリ  
チルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-  
トリチルオキシミノアセトアミド]セフ-3-  
エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 7.44  
mg を 98 ~ 100% 濃酸 13 ml 中に溶解し、  
1 N 塩酸 0.65 ml および水 0.65 ml を加  
えた。この混合物を室温で 30 分攪拌し、その後  
濃塩酸 0.52 ml を加えた。さらに 1 時間攪拌  
後、溶液を回転蒸発器で除去した。トルエンとテ  
トラヒドロフランの混合物を残留物から 2 回蒸発  
させ、残留物をエーテルでこすった。固体を濾過  
し、エーテルで洗った。この固体は水に懸濁させ、  
pH を 0.1 N 水酸化ナトリウムで 2.6 に調節  
し、時々 pH を 2.6 に調節しながらさらに 30  
分攪拌した。その後固体を濾過し、冷水で洗い、  
真空下で乾燥して表題化合物 1.28 mg を灰白色  
固体として得た。

$\nu_{\max}(\text{KBr})$  1773, 1735,  
1670,  $\nu_{\text{IR}}$  1629  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta_{\text{H}}[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$  3.49 (1H, d, J

-104-

18.0 Hz), 3.72 (1H, d, J 18.1 Hz), 4.10 (1H, d, J  
13.2 Hz), 4.18 (1H, d, J 13.2 Hz), 4.97 (2H, s), 5.18  
(1H, d, J 4.8 Hz), 5.79 (1H, dd, J 4.8 および 8.0 Hz), 6.11  
(1H, s), 6.67 (1H, s), 9.51 (1H, d, J 8.1 Hz), 11.40  
(1H, s). [質量スペクトル: +ve ion (4-イオン)  $\text{MH}^+$   
498].

## 実施例 7

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-  
2-(Z)-メトキシミノアセトアミド]-  
3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-3-  
イルメチルチオ)セフ-3-エム-4-カルボ  
ン酸ナトリウム

(a) 3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラ  
ン-3-イルメチルチオ)-7-[フェニルアセ  
トアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェ  
ニルメチル

テトラヒドロフラン 15 ml 中の 3-メルカプ  
ト-7-[フェニルアセトアミドセフ-3-エム  
-4-カルボン酸ジフェニルメチル] 2.0 g お  
よび 3-プロモメチル-2 (5H)-フラン 0.  
41 g の混合物に N,N-ジイソプロピルエ  
チルアミン 0.40 ml を加えた。この混合物を

室温で2時間攪拌し、その後真空蒸発により溶媒を除去了。残留物は酢酸エチル／水に分配した。有機相を水およびブラインで洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒の蒸発後、残留物を勾配溶媒によるクロマトグラフィー (Kieselgel, 2% アセトン: ジクロロメタン → 4% アセトン: ジクロロメタン) にかけて。蒸発後、酢酸エチル／ヘキサンから結晶化させて表題化合物 0.83 g を得た。酢酸エチル／ヘキサンからの融点 171°C。

(分析値: C, 64.55; H, 4.48; N, 4.94; S, 10.27;  $C_{13}H_{28}N_2O_6S_2$  理論値: C, 64.69; H, 4.60; N, 4.57; S, 10.47).  $\nu_{max}$  ( $CH_2Cl_2$ ) 3410, 1790,  $\delta_{H}$  ( $CDCl_3$ ) 3.37-3.56 (4H, m), 3.62 (1H, d,  $J$  16.1Hz), 3.69 (1H, d,  $J$  16.1Hz), 4.71 (2H, bs), 4.97 (1H, d,  $J$  4.7Hz), 5.76 (1H, dd,  $J$  8.9Hz,  $J$  4.7Hz), 6.24 (1H, d,  $J$  8.9Hz), 6.92 (1H, s), 7.15 (1H, t,  $J$  1.4Hz), 7.26-7.44 (15H, m).

(b) 7β-アミノ-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-3-イルメチルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル  
3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-

-107-

(1H, d,  $J$  5.0Hz), 4.96 (1H, d,  $J$  4.9Hz), 6.96 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.27-7.46 (10H, m). [質量分析: +ve ion (4-オクセチン)  $MH^+$  495].

(c) 3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-3-イルメチルチオ)-7β-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

乾燥ジメチルホルムアミド 5 ml 中の 2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸・塩酸塩 287 mg およびジイソプロピルエチルアミン 0.208 ml の攪拌溶液を不活性雰囲気下で -50°C に冷却した。塩化メタンスルホン 0.047 ml で処理し、その後 -50°C で 45 分攪拌した。ピリジン 0.048 ml およびジメチルホルムアミド 3 ml 中の 7β-アミノ-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-3-イルメチルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 298 mg の溶液を加え、この反応混合物を 0°C へ

-109-

3-イルメチルチオ)-7β-フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 0.83 g をジクロロメタン 1 ml 中に溶解し、N-メチルモルホリン 298 μl で処理した。大気をアルゴンでバージし、この混合物を -30°C に冷却した。ジクロロメタン中の五塩化リンの溶液 (40 mg/ml を含む溶液 10.6 ml) を加え、約 -20°C で 30 分攪拌した。メタノール 2.7 ml を加え、この反応混合物を室温へ温めた。その後、水 3.6 ml を加えて 45 分間攪拌した。回転蒸発器を使ってジクロロメタンを除去し、残留物は酢酸エチルと水とに分配した。この溶液の pH を 1.0 M アンモニア水溶液で 6.0 に調節し、有機相を分離し、水およびブラインで洗い、最後に硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒の蒸発後、残留物をシリカゲルによるクロマトグラフィー (Kieselgel, 酢酸エチル:ヘキサン 7:3) にかけて表題化合物 600 mg を得た。

$\nu_{max}$  ( $CH_2Cl_2$ ) 1780  $\delta_{H}$  ( $CDCl_3$ ) 1760  $cm^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 2.04 (2H, bs) 3.44-3.73 (4H, m), 4.70 (2H, s), 4.77

-108-

温めた。0°C で 90 分攪拌後、混合物を酢酸エチル／水に注いだ。酢酸エチルを分離し、水、飽和重炭酸ナトリウム溶液およびブラインで洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒の蒸発後、残留物をシリカゲルによるクロマトグラフィー

(Kieselgel, 酢酸エチル:ヘキサン 7:3) にかけて表題化合物 364 mg を得た。  $\nu_{max}$

( $CH_2Cl_2$ ) 3400, 1780,  $\delta_{H}$  ( $CDCl_3$ ) 1760  $cm^{-1}$ ;  $\delta_H$  ( $CDCl_3$ ) 3.50 (1H, d,  $J$  17.4Hz), 3.53 (2H, s), 3.67 (1H, d,  $J$  17.4Hz), 4.08 (3H, s), 4.72 (2H, s), 5.08 (1H, d,  $J$  4.7Hz), 5.88 (1H, dd,  $J$  8.6Hz, 4.7Hz), 6.76 (1H, s), 6.83 (1H, d,  $J$  8.6Hz), 6.90 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.16-7.46 (26H, m). [質量分析: +ve ion (3NOBA,  $Na^+$ )  $MNa^+$  942].

(d) 7β-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-3-イルメチルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム

3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-3-イルメチルチオ)-7β-[2-(2-トリ

チルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-  
-メトキシイミノアセトアミド]セフ-3-エム  
-4-カルボン酸ジフェニルメチル 364 mg を  
98~100% 濃酸 4.0 ml 中に溶解し、1.0  
M 塩酸 0.40 ml で処理した。この反応混合  
物を室温で30分攪拌し、その後濃塩酸1滴を加  
え、攪拌を60分続けた。この段階で固体を濾過  
により除き、固体を少量の90% 濃酸で洗った。  
濾液を蒸発乾燥させ、残留物からトルエンを蒸発  
させた(3回)。この残留物は酢酸エチル/水に  
溶解し、pHを飽和重炭酸ナトリウム溶液で6.  
2に調節した。水相を分離し、低容量になるまで  
蒸発させ、HPLCによるクロマトグラフィー  
にかけ、漸増量のテトラヒドロフランを含む水  
溶液で分離した。生成物含有率は合わせ、低容  
量に蒸発させ、凍結乾燥して表題化合物163 mg  
を白色固体として得た。

$\nu_{\max}$  (KBr 錠) 1749, 1664, 1611, および  
1532 $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}(\text{D}_2\text{O})$  3.47 (1H, d, J=17.3Hz), 3.51 (1H,  
d, J=14.9Hz), 3.62 (1H, d, J=14.7Hz), 3.77 (1H, d, J  
17.4Hz), 3.95 (3H, s), 4.91 (2H, s), 5.18 (1H, d,

-111-

ド 3 ml 中の7 $\beta$ -アミノ-3-(2,5-ジヒ  
ドロ-2-オキソフラン-3-イルメチルチオ)  
セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチ  
ル 300 mg の溶液を加え、この反応混合物を0  
℃へ置めた。0℃で90分攪拌後、混合物を酢酸  
エチルと水とに分配した。有機相を分離し、水(2  
回)、飽和重炭酸ナトリウム溶液およびブライ  
ンで洗った。硫酸マグネシウムでの乾燥および溶媒  
の蒸発後、残留物はシリカゲルによるクロマトグ  
ラフィー(Rieselgel、酢酸エチル:ヘキサン2  
:3→7:3)にかけて精製した。表題化合物4  
22 mg は発泡体として得られた。

$\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 3380, 1785, 1760 および  
1725 $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$  3.25 (1H, d, J=17.3Hz), 3.49-3.56  
(3H, m), 4.68 (2H, s), 5.08 (1H, d, J=4.9Hz), 6.00 (1H,  
dd, J=8.8Hz, 4.9Hz), 6.44 (1H, s), 6.74 (1H, bs), 6.98  
(1H, s), 7.12 (1H, s), 7.16-7.49 (41H, m)。[質量  
スペクトル: +ve ion (3NOBA,  $\text{Na}^+$ )  $m/z$  1170]。

(b) 7 $\beta$ -[2-(2-アミノチアゾール-4-  
-イル)-2-(Z)-ヒドロキシイミノアセト  
アミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキシ

ド 4.5Hz), 5.74 (1H, d, J=4.6Hz), 7.00 (1H, s), 7.58  
(1H, s)。[質量スペクトル: +ve ion (3NOBA,  $\text{Na}^+$ )  $m/z$  534]。

## 実施例 8

7 $\beta$ -[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-  
-2-(Z)-ヒドロキシイミノアセトアミド]-  
-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-  
3-イルメチルチオ)セフ-3-エム-4-カル  
ボン酸

(a) 3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラ  
ン-3-イルメチルチオ)-7 $\beta$ -[2-(2-  
トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-  
トリチルオキシイミノアセトアミド]セフ-  
3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

ジメチルホルムアミド 5 ml 中の2-(2-トリ  
チルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-  
トリチルオキシイミノ酢酸ナトリウム 420 mg  
の攪拌溶液を不活性雰囲気下で-50℃に冷却  
した。塩化メタンスルホニル 0.047 ml を加  
え、その後-50℃で30分攪拌した。ピリジン  
0.049 ml を加え、次にジメチルホルムアミ

-112-

フラン-3-イルメチルチオ)セフ-3-エム-  
4-カルボン酸

3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-  
3-イルメチルチオ)-7 $\beta$ -[2-(2-トリ  
チルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-  
トリチルオキシイミノアセトアミド]セフ-3-  
エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 422  
mg を98~100% 濃酸 3.7 ml 中に完全に  
溶解し、1.0 M 塩酸 370  $\mu$ l で処理した。こ  
の反応混合物を室温で45分攪拌し、その後濃塩  
酸1滴を加え、攪拌を1時間続けた。溶媒を除去  
し、残留物からトルエンを2回蒸発させた。この  
残留物をエーテルでこすり、得られた固体を集め  
てエーテルで洗った。固体を水に懸濁させ、pH  
を0.1 M 水酸化ナトリウム溶液で2.6に調節  
した。アルカリの添加中pHの平衡保持のために  
十分な時間をとるように注意した。この固体を濾  
過し、冷水で洗い、真空乾燥して表題化合物 87  
mg を非品質固体として得た。

$\nu_{\max}$  (KBr 錠) 1775  $\text{cm}^{-1}$ , 1750  $\text{cm}^{-1}$ ;  
 $^1\text{H}$ [( $\text{CD}_3$ ) $_2\text{SO}$ ] 3.57-3.84 (4H, m), 4.85 (2H, s), 5.16 (1H, d,  $J$  4.7Hz), 5.73 (1H, dd,  $J$  8.3Hz, 4.7Hz), 6.67 (1H, s), 7.16 (2H, bs), 7.57 (1H, s), 9.48 (1H, d,  $J$  8.3Hz), 11.30 (1H, bs). [質量スペクトル: +ve ion ( $\text{N}^+$ )]  $m/z$  498].

## 実施例 9

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2-オキシテトラヒドロフラン-3-イルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム

(a) 3-(2-オキシテトラヒドロフラン-3-イルチオ)-7-[フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

3-メトキシ-7-[フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 2.0 g をジメチルホルムアミド 40 ml 中に溶解した。この溶液を -5℃ に冷却し、水酸化ナトリウム 2.0 g、塩化ベンジルトリメチルアンモニウム 1.8 g、最後に 1.8-ジアザビスクロ

-115-

得た。融点 198~199℃。

$\nu_{\max}$ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 3400, 1780, 1730,  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.89-2.05 (1H, m), 2.24-2.57 (1H, m), 3.58-3.76 (1H, m), 3.87 (1H, d,  $J$  17.2Hz), 4.13-4.29 (2H, m), 4.98-5.02 (1H, m), 5.83 (1H, dd,  $J$  19.2Hz, 4.1Hz), 6.29-6.37 (1H, m), 6.80  $\text{ppm}$  (1H, s+s),  $\text{ppm}$  7.25-7.43 (15H, m). [質量スペクトル: +ve ion (3NOBA/ $\text{Na}^+$ )]  $m/z$  623].

(b) 7-[アミノ-3-(2-オキシテトラヒドロフラン-3-イルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

不活性雰囲気下で乾燥ジクロロメタン 10 ml 中に 3-(2-オキシテトラヒドロフラン-3-イルチオ)-7-[フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 733 mg を懸濁した。この反応混合物を -20℃ に冷却し、N-メチルモルホリン 269  $\mu\text{l}$  で処理し、その後ジクロロメタン中の五塩化リンの溶液 (40 mg/ml を含む溶液 9.5 ml) で処理した。均質になった溶液は -20℃ で 30 分攪拌した。メタノール 2.44 ml で処理後、室温へ

-117-

5.4.0] ウンデク-7-エン 1.5 ml で処理した。この反応混合物は 30 分攪拌した。酢酸エチルで希釈し、順次希クエン酸溶液、水 (3 回) およびブラインで洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶液を真空蒸発によって除き、粗製の 3-メルカプト-7-[フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチルを得た。これを乾燥テトラヒドロフラン 15 ml 中に溶解し、 $\alpha$ -ブロモブチロラクトン 640 mg で処理し、その後ジイソプロピルエチルアミン 640  $\mu\text{l}$  で処理した。この混合物は室温で 45 分攪拌した。溶液を真空蒸発によって除き、残留物を酢酸エチルと水とに分配した。有機相を分離し、飽和塩化ナトリウムで洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。粗製物質はシリカゲル

(Kieselgel) によるクロマトグラフィーにかけ、勾配分離 (アセトン: ジクロロメタン 1:50  $\rightarrow$  1:25) を使用して精製した。この物質をクロロホルム/酢酸エチルから結晶化させてジアステレオマーの混合物として表題化合物 836 mg を

-116-

温めながら攪拌を続けた。30 分後、水 3.3 ml を加え、この溶液を激しく 30 分攪拌した。有機相を真空蒸発により除去した。生成した固体は濾過により水相から分離し、水およびエーテルで洗った。この固体を真空下に五塩化リンで乾燥し、塩酸塩の形の粗製表題化合物 621 mg を得た。

(c) 3-(2-オキシテトラヒドロフラン-3-イルチオ)-7-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

ジメチルホルムアミド 5 ml 中の 2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸・塩酸塩 570 mg の攪拌溶液を不活性雰囲気下で -50℃ に冷却した。この溶液をジイソプロピルエチルアミン 414  $\mu\text{l}$  で処理し、その後塩化メタンスルホニル 92  $\mu\text{l}$  で処理した。-50℃ で 45 分攪拌後ピリジン 96  $\mu\text{l}$  で処理し、次にジメチルホルムアミド 2 ml

-118-

1 中の 7-アミノ-3-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 621 mg の溶液で処理した。この混合物は 0℃ に温めて、その後 1 時間攪拌した。酢酸エチル/水に注入後、有機相を分離し、水、飽和重炭酸ナトリウム溶液、最後にブラインで洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を除去して残留物を得、これをシリカゲル (Kieselgel) によるクロマトグラフィーにかけ、勾配溶離 (酢酸エチル:ヘキサン 1:1 → 7:3) を用いて精製した。最後に、ジアステレオマーの混合物として表題化合物 417 mg を単離した。

$\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$  3400, 1790, 1735, 1690,  $\delta_{\text{H}}^{1520\text{cm}^{-1}}$ ,  $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$  1.94-2.07 (1H, m), 2.35-2.69 (1H, m), 3.62-3.87 (3H, m), 4.00-4.27 (2H, m), 4.08 (3H, m), 5.10 および 5.13 (1H, d,  $\Delta 3.6\text{Hz}$ ), 5.90-5.97 (1H, m), 6.75 (1H, s), 6.83 (1H, d,  $\Delta 9\text{Hz}$ ), 6.92 および 6.99 (1H, s+s), 7.01 (1H, s), および 7.26-7.42 (25H, m). [質量スペクトル: +ve ion (3NOBA/Na<sup>+</sup>) M-H+Na]<sup>+</sup>929].

-119-

物は凍結乾燥して表題化合物 144 mg をジアステレオマーの混合物として得た。

$\nu_{\max}(\text{KBr 錠})$  1762, 1665, 1610, および  $\nu_{\max}$  1530 $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}(\text{D}_2\text{O})$  2.19-2.31 (1H, m), 2.64-2.72 (1H, m), 3.48 および 3.55 (1H, d+d,  $\Delta 13.1\text{Hz}$ ), 3.82-3.89 (1H, m), 3.94-4.16 (1H, m) に重なり, 3.96 (3H, s), 4.34-4.53 (2H, m), 5.23-5.26 (1H, m), 5.78-5.80 (1H, m), and 6.98 (1H, s). [質量スペクトル: +ve ion (4-アギリセロ-1-ル) MH<sup>+</sup> 522].

#### 実施例 10

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-3-イルメチルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジバロイルオキシメチル

光線を遮断した容器を使って臭化ジバロイルオキシメチル 70 mg をアセトン 3 ml に溶解した。この溶液をヨウ化ナトリウム 107 mg で処理し、室温で 15 分攪拌した。その後、混合物を Kieselguhr を通して濾過し、濾液を蒸発乾固させた。残留物をトルエンでこすり、得られた混合物を濾

(d) 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム

3-(2-オキソテトラヒドロフラン-3-イルチオ)-7-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 417 mg を 98~100% 濃酸 4.5 ml 中に溶解し、1.0 M 塩酸 460 μl で処理した。30 分攪拌後、濃塩酸 2 滴を加え、攪拌を 1 時間続けた。固体を濾過により除き、固体を少量の 90% 濃酸で洗った。濾液を蒸発乾固させ、残留物からトルエンを蒸発させた。この残留物は酢酸エチル/水に溶解し、pH を飽和重炭酸ナトリウム溶液で 6.5 に調節した。水相を分離し、低容量になるまで蒸発させ、HPLC によるクロマトグラフィーにかけ、漸増量のテトラヒドロフランを含む水で溶離した。生成

-120-

過して、1-メチル-2-ピロリジノン 3 ml 中の 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-3-イルメチルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム 153 mg の溶液に加えた。この反応混合物は室温で 30 分攪拌した。トルエンを真空蒸発により除き、残りの溶液を酢酸エチルと水とに分配した。有機相を水 (5 回) およびブラインで洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。シリカゲルによるクロマトグラフィー (Kieselguhr, 酢酸エチル:ヘキサン 7:3 → 酢酸エチル) にかけて、純粋な表題化合物 130 mg を非晶質固体として得た。

$\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$  3470, 2960, 1780, 1750, および  $\nu_{\max}$  1680 $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$  1.23 (9H, s), 3.56-3.75 (2H, m), 4.07 (2H, s), 4.86 (2H, s), 5.12 (1H, d,  $\Delta 4.9\text{Hz}$ ), 5.35 (2H, bs,  $\Delta 0.1\text{Hz}$ ), 5.86 (1H, d,  $\Delta 5.5\text{Hz}$ ), 5.91 (1H, d,  $\Delta 5.6\text{Hz}$ ), 5.98 (1H, dd,  $\Delta 8.9\text{Hz}$ , 4.8Hz), 6.87 (1H, s), 7.45 (1H, s), および 7.54 (1H, d,  $\Delta 8.8\text{Hz}$ ). [質量スペクトル: +ve ion (3NOBA/Na<sup>+</sup>) MH<sup>+</sup> 626 MNa<sup>+</sup> 648].

## 実施例 1

7f- [2- (2-アミノチアゾール-4-イル)  
-2- (Z)-メトキシイミノアセトアミド] -  
3- (2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル  
チオ) セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェ  
ニルオキシメチル

実施例 10 に記載の方法に従って、7f- [2-  
- (2-アミノチアゾール-4-イル) -2- (Z)  
-メトキシイミノアセトアミド] -3- (2-  
オキソテトラヒドロフラン-3-イルチオ) セフ  
-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム 119 mg  
g を反応させて反応化合物 83 mg を得た。

$\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$  1785, 1750  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$  1.24  
(9H, s), 2.15-2.32 (1H, m), 2.62-2.82 (1H, m),  
3.72-4.12 (6H, m), 4.30-4.52 (2H, m), 5.10-5.18 (1H,  
m), 5.40 (2H, bs), 5.82 (3H, m), 6.97 (1H, s),  $\tau_{\text{H}}^{\text{DMSO}}$  7.27  
(1H, m). [質荷比]  $m/z$ : +ve ion (3NOBA/Na<sup>+</sup>) MH<sup>+</sup> 636.

## 実施例 2

7f- [2- (2-アミノチアゾール-4-イル)  
-2- (Z)-ヒドロキシイミノアセトアミド]

-123-

エン酸溶液とに分配した。その後、有機相を順次  
水、重炭酸ナトリウム溶液、水およびブラインで  
洗った。この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、  
蒸発させた。生成物 784 mg は勾配分離による  
残留物のカラムクロマトグラフィー (Kieselgel,  
ヘキサン:酢酸エチル 1:1 → 酢酸エチル) にか  
けて単離した。

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$   
3400, 1785, 1750, 1685  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$  3.24 (1H, d,  $J$   
17.2 Hz), 3.45 (1H, d,  $J$  17.1 Hz), 3.50 (1H, d,  $J$   
14.8 Hz), 3.63 (1H, d,  $J$  15.1 Hz), 4.61 (2H, s), 5.07 (H,  
d,  $J$  4.9 Hz), 5.87 (1H, s), 6.03 (1H, br s), 6.44 (1H,  
s), 6.75 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.1-7.5 (41H, m).

(b) 7f- [2- (2-アミノチアゾール-4-  
-イル) -2- (Z)-ヒドロキシイミノアセト  
アミド] -3- (2, 5-ジヒドロ-2-オキソ  
フラン-4-イルメチルチオ) セフ-3-エム-  
4-カルボン酸

3- (2, 5-ジヒドロ-2-オキソフラン-  
4-イルメチルチオ) -7f- [2- (2-トリ  
チルアミノチアゾール-4-イル) -2- (Z)

-3- (2, 5-ジヒドロ-2-オキソフラン-  
4-イルメチルチオ) セフ-3-エム-4-カル  
ボン酸

(a) 3- (2, 5-ジヒドロ-2-オキソフラ  
ン-4-イルメチルチオ) -7f- [2- (2-  
トリチルアミノチアゾール-4-イル) -2- (Z)  
-トリチルオキシイミノアセトアミド] セフ-  
3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

ジメチルホルムアミド 4 ml 中の 2- (2-ト  
リチルアミノチアゾール-4-イル) -2- (Z)  
-トリチルオキシイミノ酢酸ナトリウム 715 mg  
g の攪拌溶液を -55 ~ -60 °C に冷却し、塩化  
メタンスルホン 0.08 ml を加えた。この混  
合物を同一温度で 0.5 時間攪拌し、ジメチルホ  
ルムアミド 4 ml 中の 7f-アミノ-3- (2,  
5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルメチ  
ルチオ) セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェ  
ニルメチル 462 mg の溶液を加え、次にピリジ  
ン 0.085 ml を加えて 0 °C に温めた。0 °C で  
1.5 時間攪拌後、この混合物を酢酸エチルとク

-124-

-トリチルオキシイミノアセトアミド] セフ-3-  
-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 723  
mg を 100% 酢酸 13 ml 中に溶解し、1 N 塩  
酸 0.63 ml および水 0.63 ml を加えた。  
この混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、その後濃  
塩酸 0.5 ml を加えて、室温でさらに 0.5 時  
間攪拌した。その後、固体を濾過し、90% 酢酸  
で洗った。合わせた濾液を蒸発させ、トルエンを  
残留物から 2 回蒸発させた。残留物はエーテルで  
3 回こすり、エーテルを固体からデカントした。  
残留物は水と共に攪拌し、pH を 0.01 N 水酸  
化ナトリウムで 2.6 に調節した。生成物を濾過  
し、水で洗い、真空乾燥して固体 54 mg を得た。  
濾液を 5 ml 程度になるまで蒸発させ、形成され  
た固体 79 mg を前のように単離した。

$\nu_{\max}(\text{KBr})$  1774, 1741, 1665 (s),  $\delta_{\text{H}}^{\text{DMSO}}$   
1630  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$  3.72 (2H, s), 3.91 (1H, d,  $J$   
15.9 Hz), 4.00 (1H, d,  $J$  16.0 Hz), 4.86 (1H, d,  $J$   
17.6 Hz), 4.95 (1H, d,  $J$  17.9 Hz), 5.19 (1H, d,  $J$  4.8 Hz),  
5.76 (1H, dd,  $J$  4.7  $\tau$  8.2 Hz), 6.07 (1H, s), 6.66 (1H,  
s), 7.15 (2H, s), 9.52 (1H, d,  $J$  8.2 Hz), 11.32 (1H,  
s). [質荷比]  $m/z$ : +ve ion (4-イソプロパノール) MH<sup>+</sup> 498.



## 実施例 13

7-[(2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド)-3-(3-クロロ-2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム]

(a) 3-(3-クロロ-2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)-7-フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

3-クロロテトロン酸<sup>1</sup> 3.45 g および ジオキサン 30 ml の攪拌混合物に五硫化リン 0.44 g を加えた。この混合物を 80℃ で 3 時間、その後 100℃ で 21 時間加熱した。ジオキサンを真空下で蒸発させ、残留物を酢酸エチルと水とに分配した。有機相をブラインで洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。生成した 3-クロロ-2,5-ジヒドロ-4-メルカプト-2-オキソフランをカラムクロマトグラフィー (Kieselgel、溶離剤として酢酸エチル中の 10% 酢酸

を使用) で部分精製して純度の低いチオール 5.34 mg を得た。このチオールと 3-クロロメチル-7-フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 1.065 g をジクロロメタン 20 ml 中で攪拌し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 0.34 ml を加えた。この混合物を室温で 2.5 時間攪拌し、その後順次クエン酸溶液、水、重炭酸ナトリウム溶液、水およびブラインで洗った。この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。生成物は勾配溶離による残留物のカラムクロマトグラフィー (Kieselgel、ヘキサン: 酢酸エチル 3: 2 → 酢酸エチル) にかけて単離した。

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$  3400, 1775, 1725, 1680  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta(\text{CDCl}_3)$  3.38 (1H, d,  $J$  18.3 Hz), 3.55 (1H, d,  $J$  18.3 Hz), 3.60 (1H, d,  $J$  16.1 Hz), 3.69 (1H, d,  $J$  16.1 Hz), 3.95 (1H, d,  $J$  12.8 Hz), 4.06 (1H, d,  $J$  12.9 Hz), 4.55 (1H, d,  $J$  16.3 Hz), 4.64 (1H, d,  $J$  16.2 Hz), 4.99 (1H, d,  $J$  5.0 Hz), 5.87 (1H, dd,  $J$  4.9 および 9.0 Hz), 6.20 (1H, d,  $J$  8.9 Hz), 7.2-7.45 (16H, m).

-127-

(b) 7-アミノ-3-(3-クロロ-2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

ジクロロメタン 10 ml 中の 3-(3-クロロ-2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)-7-フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 770 mg の攪拌溶液を -15 ~ -20℃ に冷却し、N-メチルモルホリン 0.263 ml を加え、続いてジクロロメタン中の五硫化リンの溶液 (40 mg/ml を含む溶液 9.3 ml) を加えた。この混合物を同一温度で 0.5 時間攪拌した。次に、メタノール 2.4 ml を加え、混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。水 3.2 ml を加えてさらに 0.5 時間激しく攪拌した。ジクロロメタンを回転蒸発器で除去し、残留物を酢酸エチルと水とに分配した。水相の pH を 1 N アンモニア水溶液で 6.2 に調節した。有機相を分離し、水およびブラインで洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、

-128-

蒸発させた。生成物 447 mg は勾配溶離による残留物のカラムクロマトグラフィー (Kieselgel、ヘキサン: 酢酸エチル 1: 1 → 酢酸エチル) にかけて単離した。

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$  1775, 1625  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta(\text{CDCl}_3)$  1.77 (2H, br s), 3.43 (1H, d,  $J$  18.16 Hz), 3.63 (1H, d,  $J$  18.12 Hz), 3.94 (1H, d,  $J$  12.98 Hz), 4.05 (1H, d,  $J$  12.93 Hz), 4.51 (1H, d,  $J$  16.20 Hz), 4.60 (1H, d,  $J$  16.17 Hz), 4.81 (1H, d,  $J$  5.11 Hz), 4.97 (1H, d,  $J$  5.11 Hz), 6.98 (1H, s), 7.25-7.45 (10H, m).

(c) 3-(3-クロロ-2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)-7-[(2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル]

ジメチルホルムアミド 4 ml 中の 2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸・塩酸塩 445 mg の攪拌溶液を -55 ~ -60℃ に冷却し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 0.322 ml を加え、

続いて塩化メタンスルホニル 0.071 ml を加えた。この混合物を同一温度で 0.5 時間攪拌し、ジメチルホルムアミド 4 ml 中の 7-β-アミノ-3-(3-クロロ-2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 445 mg の溶液を加え、次にピリジン 0.067 ml を加えて 0℃ で 1.5 時間攪拌した。この混合物を酢酸エチルとクエン酸溶液とに分配した。その後、有機相を順次水、重炭酸ナトリウム溶液、水およびブラインで洗った。この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。生成物 326 mg は勾配分離による残留物の反復カラムクロマトグラフィー (Kieselgel, ヘキサン: 酢酸エチル 1:1 → 3:7) にかけて単離した。

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$  3400, 1770, 1725, 1685  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta(\text{CDCl}_3)$  3.45 (1H, d,  $J$  18.23Hz), 3.62 (1H, d,  $J$  18.24Hz), 4.04 (2H, s), 4.08 (3H, s), 4.55 (1H, d,  $J$  16.15Hz), 4.63 (1H, d,  $J$  16.16Hz), 5.09 (1H, d,  $J$  4.97Hz), 5.97 (1H, dd,  $J$  4.93 Hz,  $J$  8.80Hz), 6.74 (1H, s), 6.83 (1H, d,  $J$  8.79Hz), 6.96 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.25-7.4 (15H, m).

-131-

るまで蒸発させた。生成物は HPLC クロマトグラフィー (溶離剤として漸増量のアセトンを含む水を使用) により単離した。生成物含有兩分をほとんど蒸発乾燥させ、残留物を約 15 ml の水に溶解し、凍結乾燥して生成物 110 mg を得た。

$\nu_{\max}(\text{KBr})$  1757, 1670 および 1604  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$  3.34 (1H, d,  $J$  17.21Hz), 3.57 (1H, d,  $J$  17.21Hz), 3.84 (3H, s), 4.23 (2H, s), 5.05 (1H, d,  $J$  4.80Hz), 5.23 (1H, d,  $J$  17.01Hz), 5.44 (1H, d,  $J$  17.01Hz), 5.58 (1H, dd,  $J$  4.78 Hz,  $J$  8.19), 6.73 (1H, s), 7.21 (2H, s), 9.52 (1H, d,  $J$  8.21Hz).

#### 実施例 14

7-β-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム

(a) 3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)-7-β-フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニル

(d) 7-β-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(3-クロロ-2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム

100% 濃度中の 3-(3-クロロ-2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)-7-β-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 326 mg の攪拌溶液に、1N 塩酸 0.34 ml および水 0.34 ml を加えた。この混合物を室温で 1.25 時間攪拌して濾過した。濾過ケーキを 90% 濃度で洗い、合わせた濾液を蒸発させた。テトラヒドロフランとトルエンの 1:1 混合物を残留物から 2 回蒸発させ、残留物をエーテルでこすり、固体を濾過してエーテルで洗った。この固体は水中に懸濁させ、pH を重炭酸ナトリウム溶液で 6.2 に調節した。この溶液をセライトを通して濾過し、15 ml 程度にな

-132-

#### ニルメチル

ジクロロメタン 25 ml 中の 3-クロロメチル-7-β-フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 1.33 g および 4-メルカプト-6-メチル-2H-ピラン-2-オン 384 mg の攪拌溶液に N,N-ジイソプロピルエチルアミン 0.43 ml を加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後順次クエン酸溶液、水、重炭酸ナトリウム溶液、水およびブラインで洗った。この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。生成物 1.55 g は勾配分離による残留物のカラムクロマトグラフィー (Kieselgel, 溶離剤としてヘキサン: 酢酸エチル 1:1 → 1:2 を使用) にかけて単離した。

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$  3400,

1785, 1705 および 1680 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .  $\delta(\text{CDCl}_3)$  2.17 (3H, s), 3.34 (1H, d,  $J$  18.4Hz), 3.53 (1H, d,  $J$  18.3Hz), 3.61 (1H, d,  $J$  16.2Hz), 3.69 (1H, d,  $J$  16.2Hz), 3.82 (1H, d,  $J$  12.3Hz), 3.92 (1H, d,  $J$  12.3Hz), 4.96 (1H, d,  $J$  4.9Hz), 5.68 (1H, d,  $J$  1.1Hz), 5.76 (1H, d,  $J$  0.8Hz), 5.86 (1H, dd,  $J$  4.9 Hz,  $J$  9.0Hz), 6.19 (1H, d,  $J$  9.0Hz), 6.94 (1H, s), 7.2-7.45 (15H, m). [元素分析: calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$  (464.52): C, 51.48%; H, 4.35%; N, 14.17%; S, 10.00%. Found: C, 51.4%; H, 4.3%; N, 14.2%; S, 10.1%].

-133-

-134-

(b) 7β-アミノ-3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

ジクロロメタン20ml中の3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)-7β-フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル1.55gの攪拌溶液を-15~-20℃に冷却し、N-メチルモルホリン0.54mlを加え、次にジクロロメタン中の五塩化リンの溶液(40mg/mlを含む溶液19ml)を加えた。この混合物を同一温度に0.5時間維持し、メタノール4.9mlを添加後室温で0.5時間攪拌した。その後水6.6mlを加えて、さらに0.5時間激しく攪拌した。大部分のジクロロメタンを回転蒸発器で除き、残留物を水および酢酸エチルと共に攪拌した。水相のpHを1Nアンモニア水溶液で6.2に調節した。有機相を分離し、水およびブラインで洗い、硫酸マグネシウムで乾燥して、蒸発させた。生成物1.20gは勾配分離による残留物の

-135-

ホルムアミド4ml中の7β-アミノ-3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル450mgの溶液を加え、次にピリジン0.071mlを加えた。この混合物を0℃で1.5時間攪拌し、酢酸エチルとクエン酸溶液とに分配した。その後、有機相を順次水、重炭酸ナトリウム溶液、水およびブラインで洗った。この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。生成物576mgは勾配分離による残留物のカラムクロマトグラフィー(Kieselgel、ヘキサン:酢酸エチル1:1→酢酸エチル)にかけて単

離した。  
 $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$  3400, 1780, 1710  $\text{cm}^{-1}$ , 1680(s).  $\delta(\text{CDCl}_3)$  2.18 (3H, s), 3.46 (1H, d,  $J$  18.3Hz), 3.61 (1H, d,  $J$  18.4Hz), 3.85 (1H, d,  $J$  12.3Hz), 3.96 (1H, d,  $J$  12.3Hz), 4.08 (3H, s), 5.08 (1H, d,  $J$  4.9Hz), 5.69 (1H, s), 5.78 (1H, s), 5.96 (1H, dd,  $J$  4.9 Hz,  $J$  8.9Hz), 6.74 (1H, s), 6.81 (1H, d,  $J$  8.8Hz), 6.97 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.2-7.5 (25H, m).  
 [質量スペクトル: +ve ion (3NOBA, Na<sup>+</sup>) MNa<sup>+</sup> 1196].

-137-

カラムクロマトグラフィー(Kieselgel、ヘキサン:酢酸エチル1:1→酢酸エチル)にかけて単離した。

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$  1785, 1710  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\delta(\text{CDCl}_3)$  1.79 (2H, s), 2.18 (3H, s), 3.42 (1H, d,  $J$  18.2Hz), 3.61 (1H, d,  $J$  18.3Hz), 3.80 (1H, d,  $J$  12.2Hz), 3.90 (1H, d,  $J$  12.2Hz), 4.80 (1H, d,  $J$  5.2Hz), 4.96 (1H, d,  $J$  5.1Hz), 5.66 (1H, d,  $J$  5.1Hz), 5.78 (1H, d,  $J$  5.1Hz), 7.00 (1H, s), 7.2-7.45 (10H, m).  
 [質量スペクトル: +ve ion (3NOBA, Na<sup>+</sup>) MNa<sup>+</sup> 543].

(c) 3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)-7β-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

ジメチルホルムアミド4ml中の2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸・塩酸塩470mgおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミン0.34mlの攪拌溶液を-55~-60℃に冷却し、塩化メタンスルホン0.075mlを加えた。この混合物を同一温度で0.5時間攪拌し、ジメチル

-136-

(d) 7β-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム

3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)-7β-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル576mgを100%硫酸に溶解し、1N塩酸0.62mlおよび水0.62mlを加えた。この混合物を室温で0.5時間攪拌し、その後濃塩酸0.5mlを加えて、室温でさらに1時間攪拌した。その後、固体を濾過し、濾過ケーキを90%硫酸で洗った。合わせた濾液を蒸発させ、テトラヒドロフランとトルエンの1:1混合物を残留物から2回蒸発させた。残留物はエーテルでこすり、エーテルをデカントした。残留物は水およびトルエンと共に攪拌し、水相のpHを重炭酸ナトリウム溶液で6.

-138-

2に調節した。水相を分離し、蒸発させ、残留物をHPLCクロマトグラフィー（溶離剤として漸増量のアセトンを含む水を使用）にかけて生成物を単離した。生成物含有兩分を合わせ、蒸発させ、約20mlの水に溶解し、凍結乾燥して生成物154mgを得た。

$\nu_{\max}(\text{KBr})$  1762, 1675, 1617 $\text{cm}^{-1}$   
 $\delta[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$  2.15 (3H, s), 3.27 (1H, d,  $J$  17.2Hz), 3.52 (1H, d,  $J$  17.2Hz), 3.83 (3H, s), 4.19 (1H, d,  $J$  12.7Hz), 4.31 (1H, d,  $J$  12.7Hz), 5.01 (1H, d,  $J$  4.7Hz), 5.56 (1H, dd,  $J$  4.7 Hz,  $J$  8.2Hz), 6.13 (1H, s), 6.26 (1H, s), 6.73 (1H, s), 7.24 (2H, s), 9.55 (1H, d,  $J$  8.2Hz).  
 (質量スペクトル: +ve ion (イオンクロマト)  $\text{MH}^+$  560).

#### 実施例 15

7β-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

(a) 3-(2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)-7β-フェニルアセトアミドセ

-139-

残留物を勾配溶離によるカラムクロマトグラフィー（Kieselgel、ヘキサン：酢酸エチル 3：2→酢酸エチル）にかけて目的生成物 326mg を得

た。  
 $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$  3410, 1785, 1720  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$  3.35 (1H, d,  $J$  18.3Hz), 3.55 (1H, d,  $J$  18.2Hz), 3.61 (1H, d,  $J$  16.2Hz), 3.69 (1H, d,  $J$  16.5Hz), 3.85 (1H, d,  $J$  12.2Hz), 3.93 (1H, d,  $J$  12.20Hz), 4.97 (1H, d,  $J$  4.9Hz), 5.82 (1H, s), 5.87 (1H, dd,  $J$  4.9 Hz,  $J$  9.0Hz), 5.96 (1H, dd,  $J$  1.8,  $J$  5.5Hz), 6.15 (1H, d,  $J$  9.0Hz), 6.95 (1H, s), 7.2-7.45 (16H, m).

(b) 7β-アミノ-3-(2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

ジクロロメタン 4ml 中の 3-(2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)-7β-フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 326mg の攪拌溶液を -15~-20℃ に冷却し、N-メチルモルホリン 0.115ml を加え、次にジクロロメタン中の五塩

フ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

乾燥ジオキサン 30ml 中の 4-ヒドロキシピラノン 920mg および五硫化リン 450mg の混合物を 90℃ で 3 時間加熱した。大部分の溶媒を回転蒸発器で除去し、残留物をクロロホルムと水とに分配し、この混合物をセライトを通して濾過して固体を除いた。水相はクロロホルムで 3 回抽出し、有機相を合わせ、ブラインで洗い、硫酸マグネシウムで乾燥して蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィー（Kieselgel、酢酸エチル：酢酸 4：1）にかけて部分精製して赤色油 566mg を得た。この赤色油 256mg と 3-クロロメチル-7β-フェニルアセトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 064g をジクロロメタン 20ml 中に溶解し、この攪拌溶液に N,N-ジイソプロピルエチルアミン 0.348ml を加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後クエン酸溶液、水、重炭酸ナトリウム溶液、水およびブラインで洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。この溶液を蒸発させ、

-140-

化リンの溶液（40mg/ml を含む溶液 4ml）を加えた。この混合物を同一温度で 30 分攪拌し、メタノール 1ml を添加後室温でさらに 30 分攪拌した。その後水 1ml を加えて、さらに 30 分激しく攪拌した。大部分のジクロロメタンを回転蒸発器で除き、残留物を水および酢酸エチルと共に攪拌した。水相の pH を 1N アンモニア水溶液で 6.2 に調節した。有機相を分離し、水およびブラインで洗い、硫酸マグネシウムで乾燥して、蒸発させた。生成物は勾配溶離による残留物のカラムクロマトグラフィー（Kieselgel、EtOAc）にかけて単離し、目的生成物 160mg を得た。

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$  1785  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$  1.84 (2H, br. s), 3.42 (1H, d,  $J$  18.2Hz), 3.61 (1H, d,  $J$  18.2Hz), 3.86 (2H, s), 4.79 (1H, d,  $J$  5.1Hz), 4.94 (1H, d,  $J$  5.00Hz), 5.77 (1H, d,  $J$  0.9Hz), 5.95 (1H, dd,  $J$  1.9 Hz,  $J$  5.5Hz), 6.97 (1H, s), 7.2-7.45 (10H, m). (質量スペクトル: +ve ion (3NOBA,  $\text{Na}^+$ )  $\text{MH}^+$  529).

(c) 3-(2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)-7β-[2-(2-トリチルア

ミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

ジメチルホルムアミド 1.3 ml 中の 2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸・塩酸塩 167 mg の攪拌溶液を -55 ~ -60 °C に冷却し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.12 ml を加え、次に塩化メタンスルホン 0.027 ml を加えた。この混合物を同一温度で 30 分攪拌し、ジメチルホルムアミド 2 ml 中の 7β-アミノ-3-(2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 160 mg の溶液を加え、次にピリジン 0.026 ml を加えた。この混合物を 0 °C で 2 時間攪拌し、酢酸エチルとクエン酸溶液とに分配した。その後、有機相を順次水、重炭酸ナトリウム溶液、水 (3 回)、最後にブラインで洗った。この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。生成物 240 mg は勾配分離による残留物の

-143-

その後、固体を濾過し、濾過ケーキを 90% 蟻酸で洗った。合わせた濾液を蒸発させ、トルエンを残留物から 2 回蒸発させた。残留物は水およびトルエンと共に攪拌し、水相の pH を重炭酸ナトリウム溶液で 6.2 に調節した。水相を分離し、2 ml 程度になるまで蒸発させ、残留物を H P 20 S S クロマトグラフィー (溶離剤として漸増量のアセトンを含む水を使用) にかけて生成物を単離した。生成物含有画分を合わせ、蒸発させ、水 10 ml に溶解し、凍結乾燥して生成物 48 mg を得た。

$\nu_{\max}(\text{KBr})$  1762, 1670, 1611  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$  3.29 (1H, d,  $J$  17.3Hz), 3.53 (1H, d,  $J$  17.3Hz), 3.83 (3H, s), 4.25 (1H, d,  $J$  12.8Hz), 4.32 (1H, d,  $J$  12.8Hz), 5.02 (1H, d,  $J$  4.7Hz) 5.56 (1H, dd,  $J$  4.8 および 8.1Hz), 6.31 (1H, s), 6.40 (1H, dd,  $J$  1.6 および 5.6Hz), 6.73 (1H, s), 7.25 (2H, s), 7.61 (1H, d,  $J$  5.6Hz), 9.56 (1H, d,  $J$  8.1Hz). [質量スペクトル: +ve ion (40°C, 7eV)  $m/z$  546].

カラムクロマトグラフィー (Kieselgel, ヘキサン: 酢酸エチル 3: 7) にかけて単離した。

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$  3400, 1795, 1720  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta(\text{CDCl}_3)$  3.42 (1H, d,  $J$  18.3Hz), 3.62 (1H, d,  $J$  18.3Hz), 3.88 (1H, d,  $J$  12.2Hz), 3.97 (1H, d,  $J$  12.1Hz), 4.08 (3H, s), 5.08 (1H, d,  $J$  4.8Hz), 5.83 (1H, s), 5.92-6.04 (2H, m), 6.72 (1H, s), 6.86 (1H, d,  $J$  8.7Hz), 6.98 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.2-7.5 (25H, m).

(d) 7β-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム

3-(2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)-7β-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 240 mg を 98% 蟻酸に溶解し、1N 塩酸 0.24 ml を加えた。この混合物を室温で 30 分攪拌し、その後濃塩酸 0.19 ml を加えて、室温でさらに 1 時間攪拌した。

-144-

#### 実施例 16

7β-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-カルボキシメトキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸、ジナトリウム塩  
(a) 3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)-7β-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-((1-ブチルオキシカルボニル)メトキシイミノアセトアミド)]セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

ジメチルホルムアミド 4 ml 中の 2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-((1-ブチルオキシカルボニル)メトキシイミノ酢酸 498 mg の攪拌溶液を -55 ~ -60 °C に冷却し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.157 ml を加え、次に塩化メタンスルホン 0.068 ml を加えた。この混合物を同一温度で 0.5 時間攪拌し、7β-アミノ-3-(2,

5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 395 mg およびピリジン 0.064 ml を加えた。その後、この混合物を 0℃ で 1.25 時間攪拌し、酢酸エチルとクエン酸溶液とに分配した。有機相は順次水、重炭酸ナトリウム溶液、水およびブラインで洗った。この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。生成物 567 mg は勾配分離による残留物のカラムクロマトグラフィー (Kieselgel、ヘキサン:酢酸エチル 1:1→3:7) により単離した。

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$  3400, 3250, 1790, 1745, 1730  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta(\text{CDCl}_3)$  1.43 (9H, s), 3.40 (1H, d,  $\downarrow$  18.0Hz), 3.56 (1H, d,  $\downarrow$  18.0Hz), 3.91 (1H, d,  $\downarrow$  12.4Hz), 4.02 (1H, d,  $\downarrow$  12.4Hz), 4.72 (2H, s), 4.73 (1H, d,  $\downarrow$  17.1Hz), 4.81 (1H, d,  $\downarrow$  17.1Hz), 5.08 (1H, d,  $\downarrow$  4.9Hz), 5.66 (1H, s), 5.93 (1H, dd,  $\downarrow$  4.9 および 8.3Hz), 6.82 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.2-7.45 (25H, m), 8.77 (1H, d,  $\downarrow$  8.3Hz)。

-147-

として漸増量のアセトンを含む水を使用) により生成した。生成物含有画分を合わせ、蒸発させた。残留物を約 20 ml の水に溶解し、凍結乾燥して生成物 161 mg を得た。

$\nu_{\max}(\text{KBr})$  1760, 1734 および 1603  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$  3.23 (1H, d,  $\downarrow$  17.1Hz), 3.50 (1H, d,  $\downarrow$  17.2Hz), 4.10 (1H, d,  $\downarrow$  13.1Hz), 4.25 (2H, s), 4.35 (1H, d,  $\downarrow$  13.1Hz), 4.94 (2H, s), 5.00 (1H, d,  $\downarrow$  4.9Hz), 5.61 (1H, dd,  $\downarrow$  4.9 および 8.6Hz), 6.27 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.22 (2H, s), 11.74 (1H, d,  $\downarrow$  8.6Hz)。[質量スペクトル: +ve ion (クエン酸エチル)  $\text{MH}^+$  600]。

#### 実施例 17

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-ヒドロキシイミノアセトアミド]-3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸

(a) 3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)-7-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-トリチルオキシイミノアセトアミド]セ

(b) 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-カルボキシメトキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸、ジナトリウム塩

3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)-7-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-(ヒープチルオキシカルボニル)メトキシイミノアセトアミド]セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 623 mg を 100% 酢酸 12 ml 中に溶解し、1N 塩酸 0.61 ml および水 0.61 ml を加えた。この混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、その後濃塩酸 0.48 ml を加えた。この混合物を 1 時間攪拌し、固体を濾過して 90% 酢酸で洗った。合わせた濾液を蒸発させ、残留物をトルエンと水とに分配した。水相の pH を重炭酸ナトリウム溶液で 6.2 に調節し、この混合物を濾過し、水相を分離して蒸発させた。残留物は H P 20 S S クロマトグラフィー (分離剤

-148-

フ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチルジメチルホルムアミド 5.5 ml 中の 2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-トリチルオキシイミノ酢酸ナトリウム 1.05 g の攪拌溶液を -55~-60℃ に冷却し、塩化メタンスルホン 0.117 ml を加えた。この混合物を同一温度で 0.5 時間攪拌し、ジメチルホルムアミド 4 ml 中の 7-[アミノ-3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 699 mg の溶液およびピリジン 0.11 ml を加えた。その後、この混合物を 0℃ で 1.5 時間攪拌し、酢酸エチルとクエン酸溶液とに分配した。有機相は順次水、重炭酸ナトリウム溶液、水 (2 回)、最後にブラインで洗った。この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。勾配分離による残留物のカラムクロマトグラフィー (Kieselgel、ヘキサン:酢酸エチル 2:1→1:1) により生成物 969 mg を単離した。

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$  3400, 1790  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta(\text{CDCl}_3)$  2.17 (3H, s), 3.24 (1H, d,  $\downarrow$  18.3Hz), 3.51 (1H, d,  $\downarrow$  18.3Hz), 3.90 (2H, s), 5.07 (1H, d,  $\downarrow$  5.0Hz), 5.68 (1H, s), 5.77 (1H, s), 6.09 (1H, dd,  $\downarrow$  5.0  $\text{Hz}$   $\downarrow$  9.0Hz), 6.42 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.15-7.5 (41H, m).

(b) 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-ヒドロキシミノアセトアミド]-3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸

3-(6-メチル-2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオメチル)-7-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-トリチルオキシミノアセトアミド]セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル 9.69 mg を 100% 酢酸 14.9 ml 中に溶解し、1N 塩酸 0.825 ml および水 0.825 ml を加えた。この混合物を室温で 0.5 時間攪拌し、その後塩酸 0.66 ml を加えた。この混合物を 1 時間攪拌し、固体を濾過して 90% 酢酸で洗

-151-

溶液に加えた。この混合物を暗室で 10 分攪拌し、その後セライトを通して濾過した。溶媒を蒸発させ、残留物をトルエンでこすった。この溶液を濾過して、N-メチルピロリジノン 5 ml 中の 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム 175 mg の溶液に加えた。この混合物を室温で 1 時間攪拌し、酢酸エチルと水とに分配した。有機相を分離し、水 (4 回) およびブラインで洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残留物のカラムクロマトグラフィー

(Kieselgel, 酢酸エチル) により生成物 151 mg を得た。

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$  3480, 3400, 3340, 1780, 1745  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta(\text{CDCl}_3)$  1.23 (9H, s), 3.52 (1H, d,  $\downarrow$  18.3Hz), 3.65 (1H, d,  $\downarrow$  18.3Hz), 4.01 (1H, d,  $\downarrow$  13.1Hz), 4.06 (3H, s), 4.23 (1H, d,  $\downarrow$  13.0Hz), 4.82 (2H, s), 5.13 (1H, d, 4.9Hz), 5.53 (2H, s), 5.84 (1H, s), 5.90 (1H, d,  $\downarrow$  5.8Hz), 5.93 (1H, d,  $\downarrow$  5.7Hz), 6.09 (1H, dd,  $\downarrow$  4.9  $\text{Hz}$   $\downarrow$  9.0Hz), 6.77 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.90 (1H, d,  $\downarrow$  8.9Hz).

た。合わせた溶液を蒸発させ、トルエンとテトラヒドロフランの 1:1 混合物を残留物から 2 回蒸発させた。この残留物をエーテルでこすり、固体を濾過し、エーテルで洗った。固体は水に懸濁し、pH を 0.1N 水酸化ナトリウム溶液で 2.6 に調節した。得られた固体を濾過し、水で洗い、真空下で乾燥して生成物を得た。

$\nu_{\max}(\text{KBr})$  1773, 1675  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$  2.16 (3H, s), 3.47 (1H, d,  $\downarrow$  17.9Hz), 3.70 (1H, d,  $\downarrow$  18.0Hz), 4.11 (1H, d,  $\downarrow$  12.9Hz), 4.19 (1H, d,  $\downarrow$  13.1Hz), 5.18 (1H, d,  $\downarrow$  4.8Hz), 5.79 (1H, dd,  $\downarrow$  4.8  $\text{Hz}$   $\downarrow$  8.2Hz), 6.00 (1H, s), 6.21 (1H, s), 6.66 (1H, s), 7.17 (2H, s), 9.48 (1H, s).

#### 実施例 18

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ビバロイルオキシメチル

ヨウ化ナトリウム 120 mg をアセトン 2 ml 中の臭化ビバロイルオキシメチル 80 mg の攪拌

-152-

以下のエステルは同じ方法により製造した。

#### 実施例 19

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ビバロイルオキシメチル

7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルチオ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム 159 mg は 88 mg のビバロイルオキシメチルエステルを与えた。

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$  3480, 3400, 3330,

1780, 1745  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta(\text{CDCl}_3)$  1.22 (9H, s), 3.49 (1H, d,  $\downarrow$  18.3Hz), 3.80 (1H, d,  $\downarrow$  18.3Hz), 4.06 (3H, s), 4.81 (1H, d,  $\downarrow$  16.6Hz), 4.90 (1H, d,  $\downarrow$  16.7Hz), 5.21 (1H, d,  $\downarrow$  5.2Hz), 5.63 (2H, s), 5.83 (1H, s), 5.85 (1H, d,  $\downarrow$  5.8Hz), 5.93 (1H, d,  $\downarrow$  5.6Hz), 6.08 (1H, dd,  $\downarrow$  5.1Hz  $\text{Hz}$   $\downarrow$  8.7Hz), 7.65 (1H, d,  $\downarrow$  8.7Hz).

## 実施例 20

71-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-  
2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-  
3-(3-クロロ-2,5-ジヒドロ-2-オキ  
ソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エム  
-4-カルボン酸ピバロイルオキシメチル

71-[2-(2-アミノチアゾール-4-イ  
ル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]  
-3-(3-クロロ-2,5-ジヒドロ-2-オ  
キソフラン-4-イルチオメチル)セフ-3-エ  
ム-4-カルボン酸ナトリウム 79 mg は 51 m  
g のピバロイルオキシメチルエステルを与えた。

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$   
3480, 3390, 3320, 1770  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta(\text{CDCl}_3)$  1.23 (9H, s), 3.57 (1H, d,  $J$  18.4Hz), 3.67 (1H, d,  $J$  18.4Hz), 4.06 (3H, s), 4.10 (1H, d,  $J$  13.1Hz), 4.27 (1H, d,  $J$  13.1Hz), 4.96 (2H, s), 5.14 (1H, d,  $J$  5.0Hz), 5.45 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.07 (1H, dd,  $J$  4.9Hz および 8.9Hz), 6.81 (1H, s), 7.76 (1H, d,  $J$  8.9Hz).

-155-

## 実施例 22

71-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-  
2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-  
3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-  
イルメチルオキシ)セフ-3-エム-4-カル  
ボン酸ナトリウム

(a) 3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラ  
ン-4-イルメチルオキシ)-71-フェニルア  
セトアミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェ  
ニルメチル

3-ヒドロキシ-71-フェニルアセトアミド  
セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチ  
ル 250 mg、2,5-ジヒドロ-3-ヒドロキ  
シメチルフラン-2-オン 68 mg、およびト  
リフェニルホスフィン 131 mg を不活性雰囲気  
下で乾燥テトラヒドロフラン 5 ml 中に溶解した。  
アゾジカルボン酸ジエチル 94  $\mu$ l を加え、この  
反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を真空  
蒸発により除き、その後ジクロロメタン中に再溶  
解した。この溶液は勾配溶離 (酢酸エチル/ヘキ

## 実施例 21

71-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-  
2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-  
3-(2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチオ  
メチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ピバロ  
イルオキシメチル

71-[2-(2-アミノチアゾール-4-イ  
ル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]  
-3-(2-オキソ-2H-ピラン-4-イルチ  
オメチル)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナト  
リウム 137 mg は 75 mg のピバロイルオキシ  
メチルエステルを与えた。

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$  3490, 3400, 3330,

1785, 1720  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta(\text{CDCl}_3)$  1.22 (9H, s), 3.51 (1H, d,  $J$  18.35Hz), 3.67 (1H, d,  $J$  18.43), 4.0-4.1 (2H, m), 4.06 (3H, s), 5.12 (1H, d,  $J$  4.92Hz), 5.8-6.1 (3H, m), 5.88 (1H, d,  $J$  5.59Hz), 5.95 (1H, d,  $J$  5.52Hz), 6.00 (1H, s), 6.07 (1H, dd,  $J$  1.82 および 6.45Hz), 6.82 (1H, s), 7.34 (1H, d,  $J$  5.62Hz), 7.89 (1H, d,  $J$  8.86Hz).

-156-

サン 3:7 $\rightarrow$ 7:3) を用いてシリカゲル (Kieselgel) によるクロマトグラフィーにかけて精製した。クロマトグラフィーを同一条件下で繰り返して、変換化合物 202 mg を発泡体として最終的に単離した。

$\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$  3420, 1785, 1755,  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$  2.89 (1H, d,  $J$  16.0Hz), 3.28 (1H, d,  $J$  16.3Hz), 3.60-3.74 (2H, m), 4.52-4.63 (4H, m), 5.02 (1H, d,  $J$  4.12Hz), 5.63 (1H, dd,  $J$  8.4Hz, 4.15Hz), 5.96 (1H, s), 6.64 (1H, d,  $J$  8.4Hz), 6.82 (1H, s), および 7.27-7.57 (15H, m).

(b) 71-アミノ-3-(2,5-ジヒドロ-  
2-オキソフラン-4-イルメチルオキシ)セフ  
-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-  
4-イルメチルオキシ)-71-フェニルアセト  
アミドセフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニ  
ルメチル 958 mg を不活性雰囲気下でジクロ  
ロメタン 13 ml 中に溶解した。この溶液を-20  
℃に冷却し、N-メチルモルホリン 352  $\mu$ l で  
処理し、次にジクロロメタン中の五塩化リンの溶  
液 (40 mg/ml を含む溶液 12.5 ml) で



処理した。-20℃で30分攪拌後、この溶液をメタノール3.2mlで処理し、室温へ戻めた。さらに30分後、水4.3mlを加えて激しく60分攪拌した。溶液を真空蒸発により除き、残留物を酢酸エチル/水に溶解し、この混合物のpHを1.0Mアンモニア水溶液で6.5に調節した。有機相を分離し、水およびブラインで洗って無水硫酸マグネシウムで乾燥した。粗製物質をシリカゲル(Keiselgel)によるクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチルで溶離した。最終的に表題化合物565mgを発泡体として単離した。

$\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$  1780, 1755 および  $1730\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$  3.34 (1H, d, J 17.7Hz), 3.54 (1H, d, J 17.7Hz), 4.51-4.58 (2H, m), 4.70 (2H, bs), 4.75 (1H, d, J 4.7Hz), 4.97 (1H, d, J 4.7Hz), 5.93 (1H, s), および 7.26-7.40 (10H, m). [質量スペクトル: FAB +ve ion (3NOBA/Na<sup>+</sup>) MH<sup>+</sup> 501].

(c) 3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルメチルオキシ)-7β-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル

-159-

s), 4.08 (3H, s), 4.64 (2H, s), 4.73 (2H, bs), 5.11 (1H, d, J 4.5Hz), 5.79 (1H, dd, J 8.24Hz, 4.5Hz), 5.95 (1H, bs), 6.77 (1H, s), 6.90 (1H, s), 6.96 (1H, d, J 8.07Hz), 7.02 (1H, s), および 7.26-7.39 (25H, m). [質量スペクトル: FAB +ve ion (3NOBA/Na<sup>+</sup>) MH<sup>+</sup> 904, MNa<sup>+</sup> 926].

(d) 7β-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルメチルオキシ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ナトリウム

3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルメチルオキシ)-7β-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノアセトアミド]セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル394mgを98~100%濃度4.4ml中に溶解し、1.0M塩酸440μlで処理した。この混合物を室温で30分攪拌し、その後濃塩酸1滴を加えた。この混合物を30分攪拌し、固体を濾過し、濾過ケーキを少量の90%濃度で洗った。濾液を蒸発乾燥させ、残留物からトルエンを3回蒸発させた。

ジメチルホルムアミド4ml中の2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-メトキシイミノ酢酸・塩酸塩300mgの攪拌溶液を不活性雰囲気下で-50℃に冷却し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン218μlを加え、次に塩化メタンスルホニル49μlを加えた。この混合物を-50℃で30分攪拌し、その後ピリジン52μlおよびジメチルホルムアミド4ml中の7β-アミノ-3-(2,5-ジヒドロ-2-オキソフラン-4-イルメチルオキシ)セフ-3-エム-4-カルボン酸ジフェニルメチル300mgの溶液で処理し、温度を0℃に上げた。この混合物を15分攪拌し、その後酢酸エチルと水に注入した。有機相を水(2回)およびブラインで洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。残留物をシリカゲル(Keiselgel)によるクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル:ヘキサン4:1で溶離して、表題化合物431mgを発泡体として最終的に単離した。

$\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$  3400, 1785, 1755, および  $1730\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$  3.34 (2H,

-160-

残留物を酢酸エチル/水に溶解し、pHを飽和重炭酸ナトリウム溶液で6.5に調節した。水相を分離後、それを蒸発させ、残留物をHPLC S S樹脂によるクロマトグラフィーにかけ、漸増濃のテトラヒドロフランを含む水で溶離した。生成物を含む水性混合物を低容量に蒸発させ、凍結乾燥して表題化合物134mgを白色固体として得た。

$\nu_{\max}(\text{KBr錠})$  1744 および  $1605\text{cm}^{-1}$ ;  $\delta_{\text{H}}(\text{D}_2\text{O})$  3.40 (1H, d, J 17.2Hz), 3.69 (1H, d, J 17.2Hz), 3.92 (3H, s), 4.88 (1H, s), 4.91 (1H, s), 4.98 (2H, s), 5.16 (1H, d, J 4.4Hz), 5.64 (1H, d, J 4.4Hz), 6.13 (1H, s), および 6.99 (1H, s). [質量スペクトル: FAB +ve ion (4-アミノチアゾール) MH<sup>+</sup> 518].

#### 文献

- 1: Helv.Chim.Acta., 59(8), 2724-7, 1976
- 2: Tetrahedron Lett., 31, 4227-8, 1990
- 3: Annali di Chimica, 63, 269, 1973
- 4: Helv.Chim.Acta., 59(1), 100-7, 1976
- 5: EPA-0 153,615
- 6: Chem.Ber., 118, 741, 1982
- 7: J.Chem.Res.(S), 222-3, 1986

in vitro 生物学的データMIC (μg/ml)

実施例 番号	生物	
	大腸菌 (NCTC 10418)	黄色ブドウ球菌 (Oxford)
1	<0.03	0.25
2	0.12	1.0
3 異性体(a)	0.5	4
異性体(b)	0.12	4
4	0.25	1.0
5	<0.03	0.25
6	<0.03	0.12
7	<0.03	0.5
8	0.12	0.25
9	0.12	2.0
12	0.12	0.25
13	<0.03	0.25
14	<0.03	0.5
15	<0.03	0.25
16	<0.06	8
17	0.06	0.25
22	0.06	2.0

代理人 弁護士 秋沢 政光  
他 1 名

- 163 -

## 第 1 頁の続き

⑥Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/435		7252-4C
31/535		7252-4C
31/545	A D Z	7252-4C
C 07 D 498/053		
501/24		8615-4C
501/34	1 0 5	8615-4C
501/36	1 1 4	8615-4C